

**BICYCLEN
AUS MALEINIMIDEN
UND ANALOGEN
3(2H)-ISOTHIAZOLON-1,1-DIOXIDEN**

Eduard Eckl

BICYCLEN AUS MALEINIMIDEN UND

ANALOGEN 3(2H)-ISOTHIAZOLON-1,1-DIOXIDEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Eduard Eckl

aus Rattenberg

München 1986

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Die Dissertation wurde am 27. 10. 1986 der Fäkultät zur
Beurteilung eingereicht.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 11. 1986

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen herzlichsten Dank aus.

Frau I. Stekker und Frau K. Fritsch danke ich für die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und der C,H,N-Analysen, Frä. E. Visintainer und Herrn Dr. H. Lerche für die Ausführung von Massenspektren und die Unterstützung bei der Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren zum Kern-Overhauser-Effekt.

Mein Dank gilt ferner Herrn H. Bergau und Frä. T. Klausning für die Anfertigung von UV-Spektren und Herrn Dr. J. Schünemann für die Unterstützung in wichtigen Nomenklatur-Fragen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn W. Aigner für seine geschickte Assistenz im Labor und Herrn Dr. V. Lomitzky für wertvolle Diskussionsbeiträge.

Inhaltsverzeichnis

<u>Allgemeiner Teil</u>	Seite
1. Einleitung	1
2. 4-Hydroxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethyl- ester <u>2</u> und Derivate	5
2.1. Synthese	5
2.2. S _N -Reaktionen des Enolethers <u>3</u>	10
2.3. Umsetzung von <u>3</u> mit Acetondicarbonsäuredimethylester	12
2.4. Umsetzung von <u>3</u> mit Wittigreagentien	15
2.5. N-Schutzgruppe	18
2.6. Ringerweiterung von <u>3</u> und <u>4</u> über Bicyclo[3.1.0]alkane	19
3. Reaktionen der Alkylidentetramsäureether <u>13</u> bzw. <u>28</u>	25
4. 1,2-Dithiole aus den Bromiden <u>31/32</u>	31
5. 4-Hydroxy-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxide und Derivate	37
5.1. Synthesemöglichkeiten	37
5.2. Reaktionen der Enolether mit Nucleophilen	53
6. 2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl- isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid <u>96</u> und Derivate	60
6.1. Synthese	60
6.2. Seitenkettenbromierung von <u>96</u>	66
7. Bicyclen	70
7.1. Bicyclen vom Typ A	71
7.2. Bicyclen vom Typ B	86
7.3. Cyclopenta[c]isothiazol-Derivate	91
8. Versuche zur Ringerweiterung von N-Methoxycarbonylmethyl- bzw. N-Phenacyl-maleinimiden und analoger Isothiazolone	98
9. Alkansulfonsäurehydrazide, Synthese und Eigenschaften	104
10. Zusammenfassung	108

1. 4-Hydroxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (2)
2. 4-Methoxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (3)
3. 4-Methoxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carboxamid (5)
4. 4-Amino-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (6)
5. 2,5-dioxo-4-piperidino-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (7)
6. 4-Methylthio-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (8)
7. 4-Isopropoxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (9)
8. 1,2,4,5-Tetrahydro-2,5-dioxo-cyclopenta[c]pyrrol-3,4,6-tri-carbonsäuretrimethylester (10)
9. 4-(1-Methoxycarbonyl-2,2,2-triphenyl-2-phosphavinyl)-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (11)
10. 4-(1-Ethoxycarbonyl-2,2,2-triphenyl-2-phosphavinyl)-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (12)
11. 4-Isopropoxy-5-methoxycarbonylmethylen-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (13)
12. 4-Isopropoxy-5-ethoxycarbonylmethylen-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (14)
13. 4-Methoxy-1-dimethoxymethyl-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (15)
14. 3-Methoxy-4-phenyl-3-pyrrolin-2,5-dion (17)
15. 3-Methoxy-1-methyl-4-phenyl-3-pyrrolin-2,5-dion (18)
16. 4-Methoxy-1-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (19)
17. 5-Methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonsäuremethylester (20)
18. 5-Methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril (21)

19. 3,6-Dihydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonsäuremethylester (22)
20. 3,6-Dihydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonitril (23)
21. 6-Hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonsäuremethylester (24)
22. 3,6-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonsäuremethylester (25)
23. 3,6-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonitril (26)
24. 4,4-Dimethoxy-5-methoxycarbonylmethylen-2-oxopyrrolidin-3-carbonsäuremethylester (27)
25. 4-Methoxy-5-methoxycarbonylmethylen-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (28)
26. 4-Methoxy-5-methoxycarbonylmethylen-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (29)
27. 5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylmethyl)-5-hydroxy-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (30)
28. (E)-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (31)
29. (Z)-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (32)
30. (E)-4-Amino-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (33)
31. (Z)-4-Amino-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (34)
32. (E)-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-methylthio-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (36)

33. 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b]pyrrol-3,6-dicarbon-
säuremethylester (38)
34. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b]pyrrol-3,6-di-
carbonsäuredimethylester (39)
35. 2,3-Dihydro-4-hydroxy-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethy-
l-ester (46)
36. N,N'-Diphenylmesyloxamid (47)
37. N,N'-Dimesyloxamid (48)
38. N-Methyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (51)
39. N-(Methoxycarbonylmesyl)-oxamsäuremethylester (52)
40. N-(Methoxycarbonyl)-N-methyl-oxamsäuremethylester (53)
41. N-Mesyl-oxamsäuremethylester (54)
42. N-Mesyl-N-methyl-oxamsäuremethylester (55)
43. 2,3-Dihydro-4-hydroxy-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäure-
methylester-1,1-dioxid (56)
44. 4-Hydroxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazol-1,1-dioxid (58)
45. 2-Methoxy-3-sulfamoyl-maleinsäuredimethylester (59)
46. N-Benzyl-phenylmethansulfonamid (60)
47. N-tert.-Butyl-phenylmethansulfonamid (62)
48. N-Benzyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (63)
49. N-Ethoxycarbonyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (64)
50. N-tert.-Butyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (65)
51. 2-Benzyl-4-hydroxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (66)
52. (2,3-Dihydro-4-hydroxy-3-oxo-5-phenyl-2-isothiazolyl)-essig-
säureethylester-1,1-dioxid (67)
53. 2-tert.-Butyl-4-hydroxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-di-
oxid (68)

54. (2,3-Dihydro-2-methyl-3-oxo-5-phenyl-4-isothiazolyl)-essigsäuremethylester-1,1-dioxid (69)
55. 4-Methoxy-2-methyl-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (70)
56. 2,3-Dihydro-4-methoxy-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (71)
57. 4-Methoxy-2-methyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (72)
58. 2-Benzyl-4-methoxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (73)
59. (2,3-Dihydro-4-methoxy-3-oxo-5-phenyl-2-isothiazolyl)-essigsäureethylester-1,1-dioxid (74)
60. 2-tert.-Butyl-4-methoxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (75)
61. 5-Methoxy-3-methyl-4-oxo-2-thia-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (76)
62. 4-Methoxy-5-phenyl-4-isothiazolin-1,1-dioxid (77)
63. 3-Benzyliden-4-chlor-2,3-dihydroisothiazol-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (79)
64. 3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-methoxyisothiazol-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (80)
65. 2,3-Dihydro-4-methoxy-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (81)
66. 2-Methyl-4-methylamino-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (82)
67. 2-Methoxy-3-(N-methylsulfamoyl)zimtsäurepiperidid (83)
68. 2,3-Dihydro-4-dimethylamino-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (84)
69. 2,3-Dihydro-4-isopropoxy-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (85)

70. 4-Methoxy-2-methyl-5-phenyl-3(2H)-isothiazolthion-1,1-dioxid (86)
71. 4-Methoxy-2-methyl-3(2H)-isothiazolthion-1,1-dioxid (87)
72. 2,3-Dihydro-4-(1-methoxycarbonyl-2,2,2-triphenyl-2-phosphavinyl)-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (88)
73. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methoxycarbonylmethylen-2,5-dimethyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (89)
74. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-ethoxycarbonylmethylen-2,5-dimethyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (90)
75. 2,3-Dihydro-4-methoxy-2-methyl-3-thioxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (91)
76. 2,3,4,5-Tetrahydro-4,4-dimethoxy-2-methyl-3-thioxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (92)
77. 1,3,7-Trimethyl-4,8-dioxo-2-thia-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (93)
78. 2-(1-Methoxycarbonylmethansulfonamido)-fumarsäuredimethylester (94)
79. 2,3-Dihydro-4-hydroxy-3-methoxycarbonylmethylen-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (95)
80. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-2-methyl-3-methoxycarbonylmethylen-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (96)
81. 5-Methoxy-4-methoxycarbonylmethylen-3-methyl-2-thia-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (97)
82. (Z)-4-Chlor-2,3-dihydro-3-methoxycarbonylmethylen-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (98)
83. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (99)

84. 3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (100)
85. (Z)-3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (101)
86. (E)-3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (102)
87. 3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2,3-dihydro-4-hydroxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (103)
88. 1,5-Dihydro-1-methyl-5-oxofuro[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (104)
89. (Z)-2,3-Dihydro-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-4-methylaminoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (105)
90. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (106)
91. 6-Brom-4,5-dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (107)
92. 2,3-Dihydro-4-mercapto-3-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (108)
93. 2,3-Dihydro-3,4-dimethoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (109)
94. 2,3-Dihydro-3-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-methylthioisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (110)
95. (Z)-2,3-Dihydro-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-4-methylthioisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (111)
96. 1,5-Dihydro-1-methyl-5-oxothieno[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (112)

97. 6-Brom-1,5-dihydro-1-methyl-5-oxothieno[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (113)
98. 6-Brom-4,5-dihydro-1-methyl-4-dimethylamino-5-oxo-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (114)
99. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (115)
100. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-4-hydroxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (116)
101. 4-Brom-1,2,3,5,7,7a-hexahydro-7a-methoxy-1,2,5-trimethyl-3-oxoisothiazolo[4,3-c]pyridazin-7-carbonsäuremethylester-6,6-dioxid (117)
102. 2-Brom-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2,4,5-trimethyl-6-oxo-2H-pyrazolo[3,4-d]isothiazol-3-yliden)-essigsäuremethylester-1,1-dioxid (118)
103. 4-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1,2,5-trimethyl-3-oxoisothiazolo[4,3-c]pyridazin-7-carbonsäuremethylester-6,6-dioxid (119)
104. 4-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-5-methyl-3-oxoisothiazolo[4,3-c]pyridazin-7-carbonsäuremethylester-6,6-dioxid (120)
105. 3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-ethoxycarbonylhydrazono-2,3,4,5-tetrahydro-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (121)
106. 6-Brom-4-ethoxycarboxamido-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (122)
107. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-4-mercapto-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (123)
108. 4,4'-Dithio-bis- 3-(α -brombenzyliden)-2,3-dihydro-1-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (124)
109. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-2-methyl-4-methylthio-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (125)

110. 4-Methyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäuremethylester-5,5-dioxid (126)
111. 4-Methyl-6-methoxycarbonyl-4H-1,2-dithiolo[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäure-5,5-dioxid (127)
112. 4-Methyl-4H-1,2-dithiolo[3,2-c]isothiazol-3,6-dicarbon-säuredimethylester-5,5-dioxid (128)
113. 4-Methyl-4H-1,2-dithiolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester-5,5-dioxid (129)
114. (2,3-Dihydro-5-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-4-isothiazolyl)-malonsäuredimethylester (130)
115. 6-Brom-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta[c]isothia-zol-3,4-dicarbon-säuredimethylester-2,2-dioxid (130)
116. 6-Brom-4-cyano-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta[c]-isothiazol-3,4-dicarbon-säuredimethylester-2,2-dioxid (132)
117. 6-Brom-4-cyano-4,5-dihydro-3-methoxycarbonyl-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta[c]isothiazol-4-carbonsäure-tert.-butylester-2,2-dioxid (133)
118. 6-Brom-4-cyano-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta[c]-isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (134)
119. 6-Brom-5-methoxy-1-methyl-1H-cyclopenta[c]isothiazol-3,4-dicarbon-säuredimethylester-2,2-dioxid (135)
120. N-(Ethoxycarbonylmethyl)-maleinamsäure (136)
121. N-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-methylmaleinamsäure (137)
122. N-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-methoxy-2-phenylmaleinamsäure (138)
123. (2,5-Dioxo-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäuremethylester (139)
124. N-(Methoxycarbonylmethyl)-fumarsäuremethylester (140)
125. (2,5-Dioxo-3-methyl-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäuremethylester (141)
126. (3-Methoxy-2,5-dioxo-4-phenyl-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäure-ethylester (142)

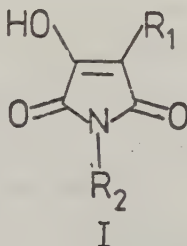
127. (3-Methoxy-2,5-dioxo-4-phenyl-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäure-methylester (143)
128. 3-Methoxy-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-4-phenyl-3-pyrrolin-2,5,2,5-dion (144)
129. (3-Methoxy-2,5-dioxo-4-phenyl-3-pyrrolin-1-yl)-malonsäure-dimethylester (145)
130. 2,2-Dimethoxy-3-(N-methoxycarbonyl)-sulfamoyl -3-phenyl-propansäuremethylester (146)
131. Phenylmethansulfonsäurehydrazid (147)
132. Methyl-N'-phenylmesyloxalatohydrazid (148)
133. Methyl-N,N'-dimethyl-N'-phenylmesyl-oxalatohydrazid (149)
134. 5-Methoxy-2,3-dimethyl-6-phenyl-2H-1,2,3-thiadiazin-4(3H)-on-1,1-1,1-dioxid (150)

Literaturverzeichnis: Seite 252

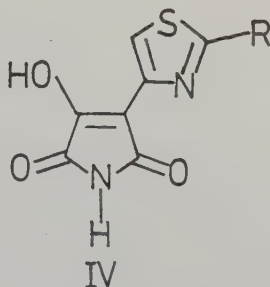
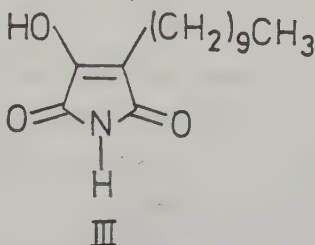
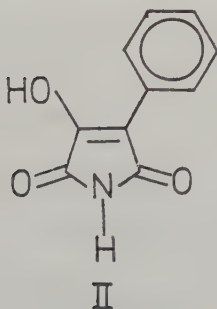
Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Maleinimide (3-Pyrrolin-2,5-dione) ^{1,2,3} und hier besonders die in 4-Stellung substituierten 3-Hydroxy-3-pyrrolin-2,5-dione I finden wegen ihrer pharmakologischen Wirkung zunehmend Interesse ⁴).



Mitarbeiter der Fa. Merck, Sharp & Dohme synthetisierten eine Reihe von Derivaten, z.B. II-IV, des eben genannten Grundkörpers und erprobten diese im Tierversuch.

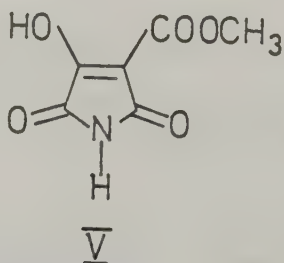


Aus den Ergebnissen geht hervor, daß sich diese Maleinimide als selektive GAO (glycolic acid oxidase bzw. glyoxylic acid oxidase)-Hemmer erwiesen. Damit ließe sich die Bildung von Oxalsäure als

Endprodukt des Aminosäure- und Ascorbinsäurestoffwechsels verhindern. Somit könnten sich möglicherweise neue, vielversprechende Möglichkeiten zur Blockierung der Bildung von Nierensteinen eröffnen.

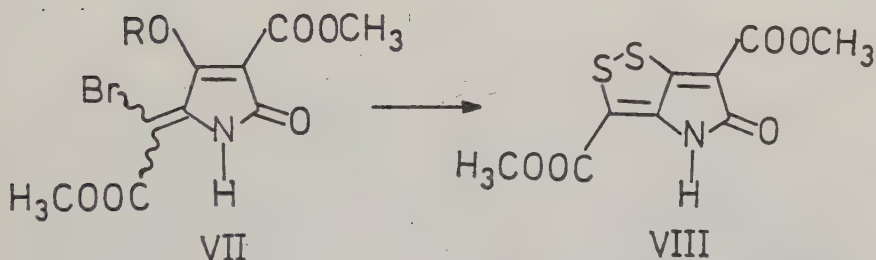
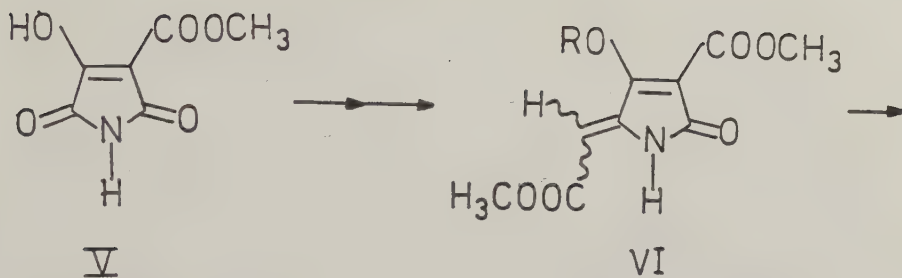
Um die pharmakologischen Wirkungen zu „profilieren“ und zu variieren, untersucht man häufig, welche Änderungen sich durch Austausch von Substituenten oder einzelner funktioneller Gruppen einer biologisch aktiven Verbindung ergeben.

In diesem Zusammenhang erschien es uns reizvoll, ein bisher nicht beschriebenes Maleinimid-Derivat, 4-Hydroxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester V, zu synthetisieren und zu derivatisieren.

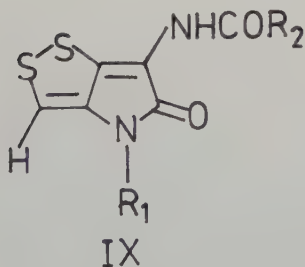


Dabei richteten wir unser Augenmerk auch auf die Möglichkeit der Carbonyl-Olefinierung in 5-Stellung durch Wittig-Reaktion. Bei geeigneter Substitution besteht die Möglichkeit eines Ringschlusses zu Bicyclen.

So könnte z.B. auf dem Wege über VI und VII ein 1,2-Dithiolo-pyrrol VIII erhalten werden.

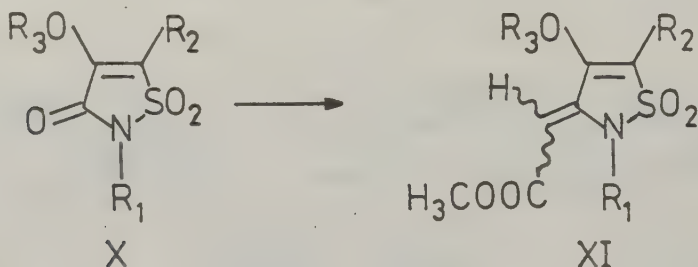


Damit ließe sich eine Brücke schlagen zu einer anderen physiologisch wirksamen Verbindungsklasse, deren Vertreter IX aus verschiedenen Streptomyces-Stämmen isoliert wurden und antibiotisch wirksam sind ⁵⁾.



	R ₁	R ₂
Thiolutin	CH ₃	CH ₃
Holomycin	H	CH ₃
Aureothricin	CH ₃	C ₂ H ₅

Desweiteren sollten maleinimidanalogue 4-Hydroxy(Alkoxy)-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxide X synthetisiert und derivatisiert werden, eine bislang wenig bearbeitete Substanzgruppe. Auch hierbei war zu prüfen, ob man durch Carbonyl-Olefinierung zu den γ -Alkyliden-propansultamen XI kommen kann, die auf anderem Weg von V. Lomitzky ⁶⁾ hergestellt worden sind.

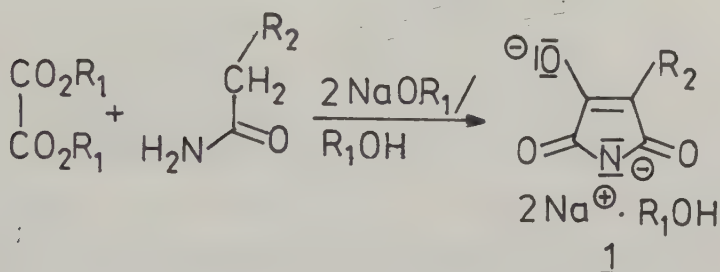


Die parallele Untersuchung der Lactame V/VI und der Sultame X/XI schien nicht nur vom pharmakologischen sondern auch vom chemischen Standpunkt her reizvoll.

2. 4-Hydroxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester 2 und Derivate

2.1. Synthese

Im Jahre 1958 beschrieben E. Howard u.a. ⁷⁾ einen Syntheseweg für „2,3,5-Pyrrolidintrione“ mit elektronenziehenden Substituenten, wie z.B. Cyano-, Ethoxycarbonyl-, Acyl- und Carbamoylgruppe.

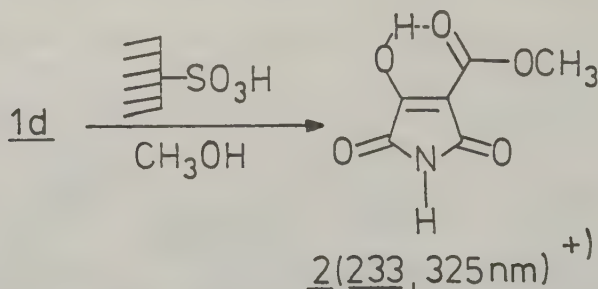


	R_1	R_2	
<u>1a</u> :	CH_3	CONH_2	⁷⁾
<u>1b</u> :	CH_3	COCH_3	⁷⁾
<u>1c</u> :	C_2H_5	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	⁷⁾
<u>1d</u> :	CH_3	CO_2CH_3	

Da es jedoch den Autoren eigenartigerweise nicht gelungen war, aus dem Salz des Ethylesters 1c das Imid freizusetzen, versuchte ich zunächst, diesen Sachverhalt näher zu klären und die Schwierigkeiten zu umgehen.

Bei meinen Versuchen ging ich jedoch von Oxalsäuredimethylester und Malonamsäuremethylester ⁸⁾ aus und erhielt in 75%-iger Ausbeute das Dinatriumsalz des von Howard u. Mitarbeitern nicht er-

wähnten Methylesters 1d. Dessen methanolische Suspension wurde mit stark saurem Kationenaustauscher bis zur vollständigen Lösung gerührt. Zieht man danach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, so erhält man das Imid als farbloses Pulver. Die von den amerikanischen Autoren angegebenen Schwierigkeiten traten bei dieser Versuchsdurchführung nicht auf.



Aufgrund der Möglichkeit zur Chelatisierung mit der benachbarten Estercarbonylgruppe sollte 2 in der Enolform vorliegen. Darauf weisen auch die Spektren hin.

Im IR-Spektrum von 2 (Abb. 1) fehlt eine typische Carbonylbande im Bereich zwischen $1730\text{--}1770\text{ cm}^{-1}$, dafür tritt die C=C-Absorption bei 1630 cm^{-1} deutlich hervor.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2 (Abb. 2) zeigt neben einem Singulett für eine OCH_3 -Gruppe nur zwei Signale für je ein saures Proton bei $\delta = 10.6\text{ ppm}$ und $\delta = 11.47\text{ ppm}$.

⁺⁾ Die den Formeln beigegefügteten Angaben von UV-Maxima beziehen sich auf methanolische Lösungen. Bei mehreren Maxima ist das Hauptmaximum unterstrichen.

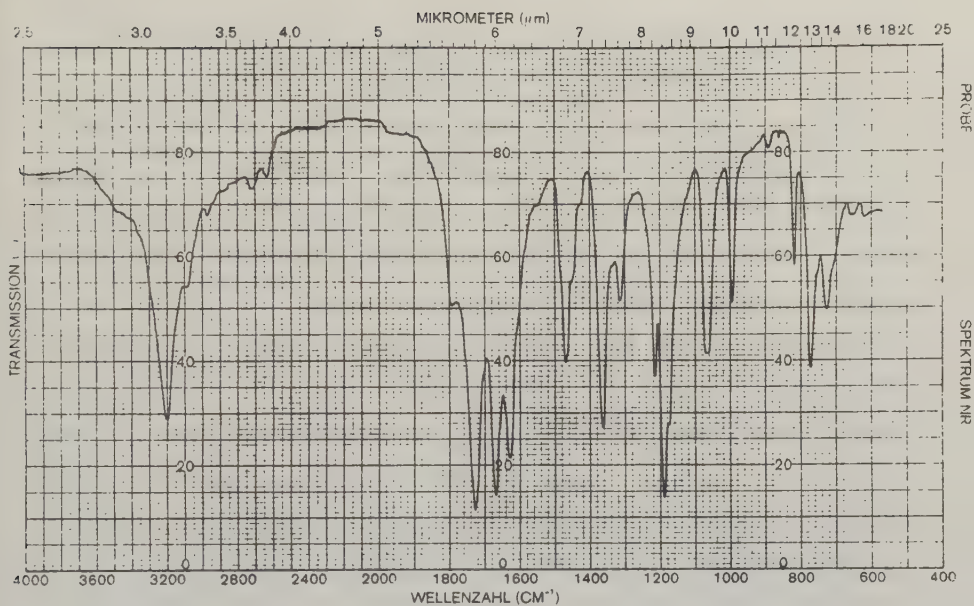


Abb. 1: IR-Spektrum von 2 in KBr

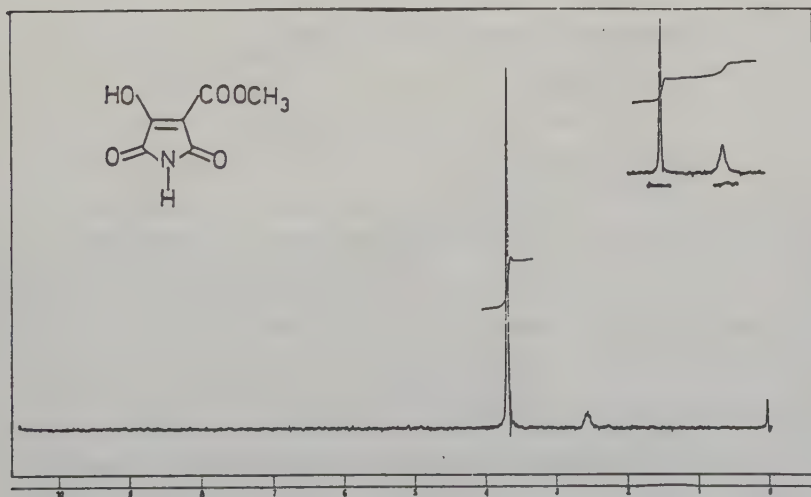


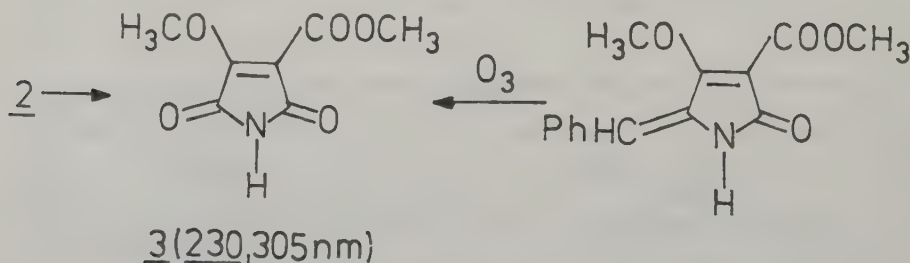
Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum von 2 (d₆-DMSO)

Offenbar liegt das Maleinimid 2 sowohl im festen Zustand als auch in Lösung vollständig enolisiert vor.

2 wird durch Säuren wie auch durch Alkali rasch verändert. Man isoliert aus solchen Ansätzen Oxamsäure. Literaturbekannt sind hier ähnliche Erfahrungen beim analogen 4-Hydroxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carboxamid ⁷⁾, wobei als Hydrolyseprodukte u.a. Oxalsäure und Malonsäurediamid nachgewiesen wurden.

Dagegen scheint 2-Hydroxy-3-phenylmaleinimid wesentlich hydrolysebeständiger zu sein.

Versetzt man Enol 2 mit der äquivalenten Menge etherischer Diazomethanlösung, so tritt selektiv O-Methylierung zu Verbindung 3 ein. An der Struktur besteht kein Zweifel, da 3 inzwischen von H. Poschenrieder auf anderem Wege hergestellt wurde, nämlich durch Ozonisierung von entsprechend substituierten 5-Benzyliden-tetramsäure-Derivaten ⁹⁾.



Im ¹H-NMR-Spektrum von 3 (Abb. 3) beobachtet man eine leichte Verschiebung der Methylgruppe des Esters um 0.21 ppm zu tieferem Feld. Das Singulett für die neue Methylgruppe erscheint bei $\delta = 4.33$ ppm. Im UV-Spektrum wird das langwellige Maximum durch die Methylierung um 20 nm hypsochrom verschoben, wie das bei β -Ketoesterderivaten üblich ist. Bei cyclischen β -Ketosäurederivaten und ihren Enol-

estern wird aber auch der gegenteilige Effekt („UV-Anomalie“) beobachtet 10).

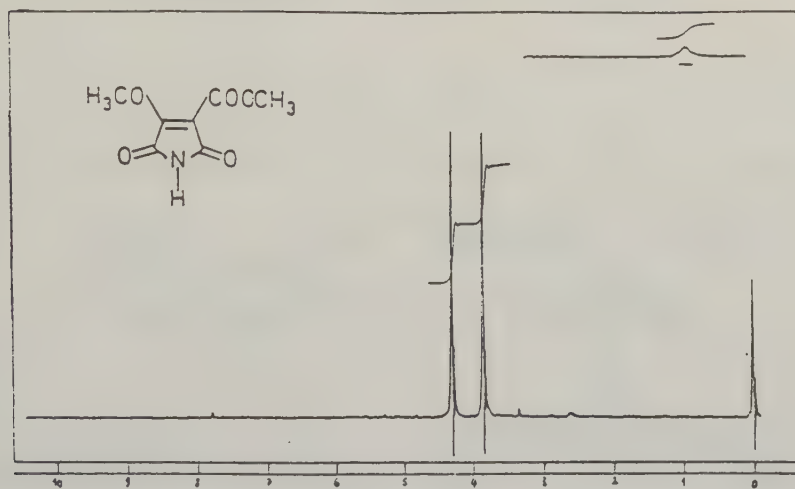
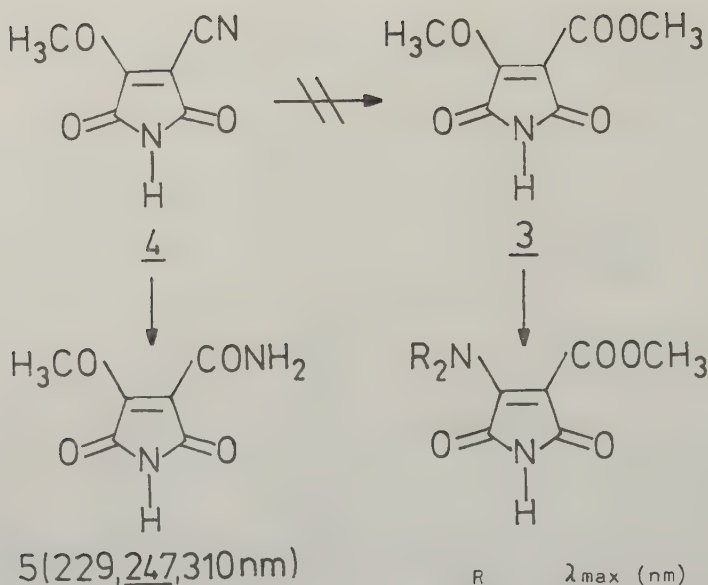


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von 3 (d_6 -DMSO)

Versuche, 3 aus dem leichter zugänglichen 4-Methoxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonitril 4 11) unter den Bedingungen einer Pinner-Reaktion herzustellen, schlugen fehl. Als Reaktionsprodukt wurde das Carbonsäureamid 5 isoliert.

Das isomere Enamin 6 erhält man quantitativ aus 3 und konzentrierter Ammoniaklösung. Ähnlich glatt und rasch verläuft die Enaminbildung mit Piperidin zu 7.

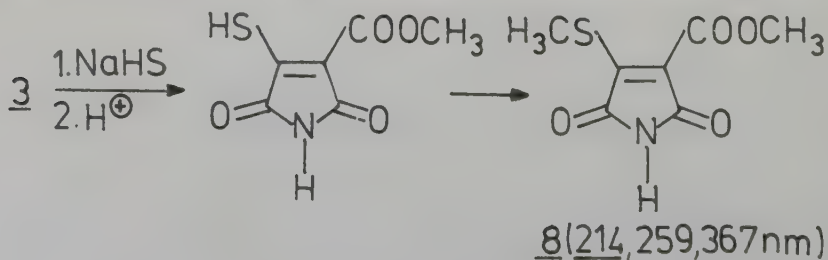


	R	λ_{max} (nm)
<u>6</u> :	H	221(sh), <u>234</u> , 342
<u>7</u> :	$(\text{CH}_2)_5$	<u>235</u> , 375

2.2. S_N -Reaktionen des Enolethers 3

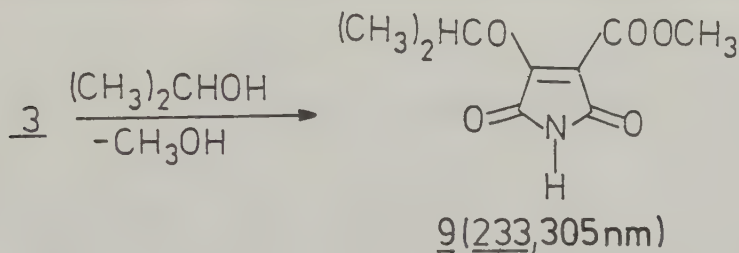
Die große Reaktivität des Enolethers 3 als vinyloger Ester ließ auch weitere Substitutionsreaktionen mit anderen Nucleophilen unter Erhalt der Maleinimidstruktur erwarten. Untersucht wurden die Reaktionen mit Sulfid, Alkoholen und Carbanionen.

Bei der Einwirkung von methanolischer Natriumhydrogensulfidlösung auf 3 bildet sich das Enthiolat, das jedoch nicht isoliert wurde. Nach Ansäuern und Methylierung mit Diazomethan erhält man auf einzigem Syntheseweg in 65%-iger Ausbeute den Enthiolether 8.



Die Struktur von 8 wurde bereits früher von M. Sone et al.¹²⁾ einer Verbindung zugeordnet, die jedoch nach Vergleich aller Spektraldaten, ausgenommen der C,H,N-Analyse, nicht mit 8 identisch ist.

Überraschend schnell erfolgt die Substitution der Methoxygruppe in 4-Stellung durch andere Alkoxyreste. Durch 2-stündiges Erhitzen von 3 in Isopropanol erhält man quantitativ den Isopropoxyether 9.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 9 (Abb. 3) treten die Signale der Isopropoxygruppe, die ein A_6X -System darstellt, als Dublett ($^3J = 6$ Hz) bei $\delta = 1.50$ ppm für die Methylprotonen und als Septett bei $\delta = 5.67$ ppm für das Methinproton auf.

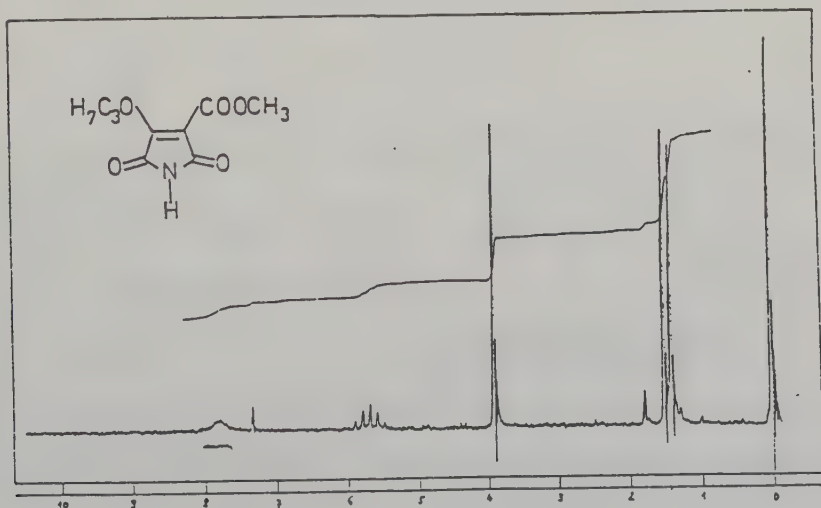
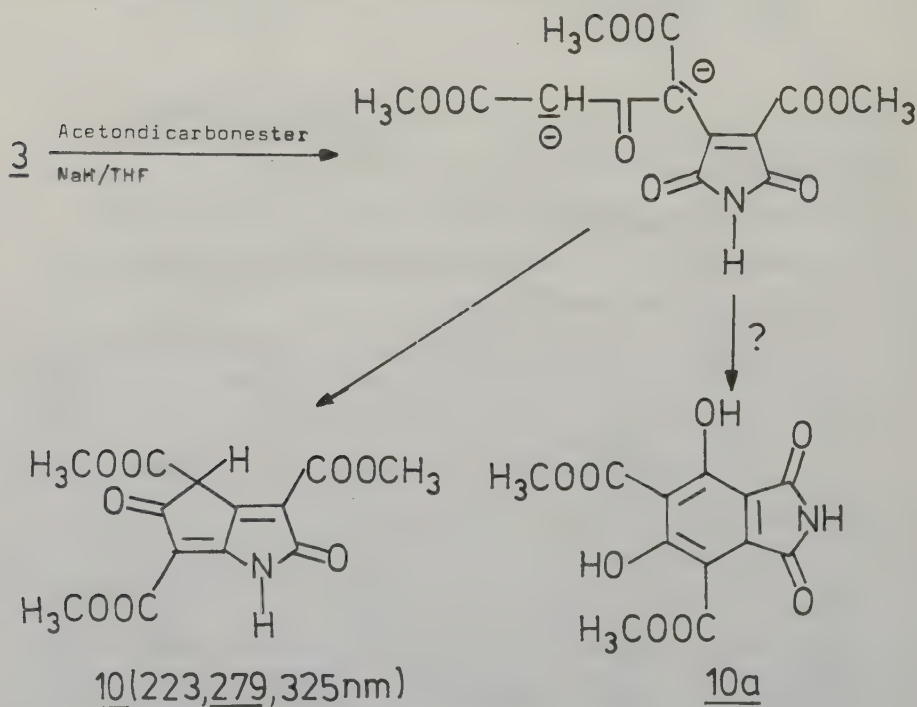


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von 9 (CDCl_3)

2.3. Umsetzung von 3 mit Acetondicarbonsäuredimethylester

Zur Prüfung der Reaktivität gegenüber Carbanionen wählten wir Acetondicarbonsäuredimethylester als Beispiel. Erwartet wurde zunächst C-C-Verknüpfung in 4-Stellung. Das Anion sollte jedoch weiterreagieren können, z.B. zum Isoindol 10a. Die Reaktion verlief jedoch nicht einheitlich. Isoliert wurde nur eine Substanz, deren Analyse aber nicht mit 10a übereinstimmt. Analysendaten und Spektren zeigen, daß der Bicyclus 10 vorliegt, als Ergebnis einer Aldolkondensation des intermediären Dianions.



Im Vergleich zur Ausgangsverbindung fallen im IR-Spektrum von 10 (Abb. 4) ausgeprägte Carbonylbanden zwischen $1760\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ auf.

Zwei konjugierte Doppelbindungen, wobei die Bande mit der tieferen Frequenz intensiver ist, absorbieren bei 1670 cm^{-1} bzw. 1640 cm^{-1} . Auf das Vorliegen eines konjugierten Systems kann auch aus dem UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 279\text{ nm}$) geschlossen werden.

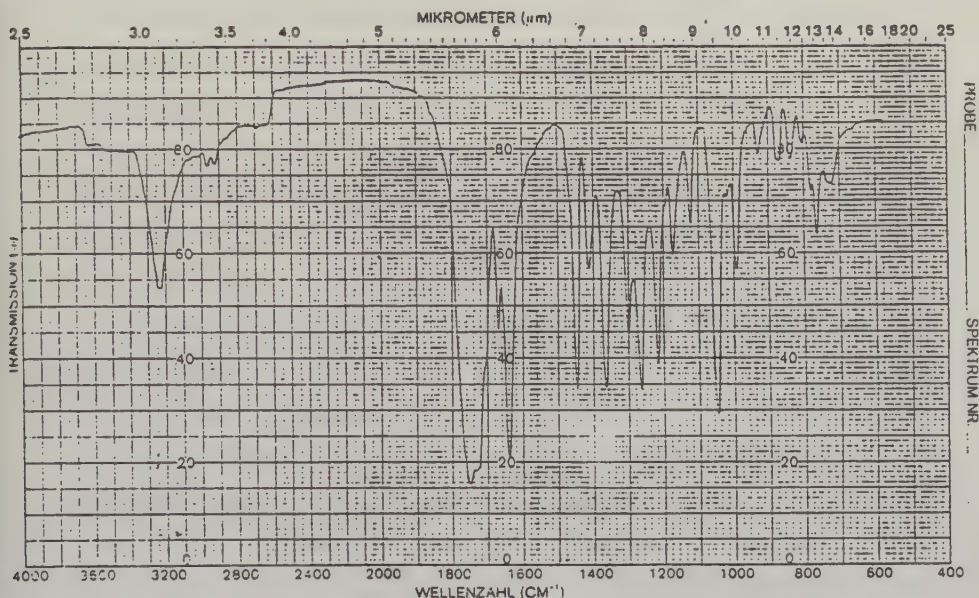


Abb. 4: IR-Spektrum von 10 in KBr

Im ^1H -NMR-Spektrum von 10 (Abb. 5) erkennt man neben Signalen für 3 Methoxylgruppen bei $\delta = 3.8$ und bei 3.9 ppm , ein „acides“ Methinproton bei $\delta = 4.5\text{ ppm}$, das bei Zusatz von D_2O zusammen mit dem Signal bei $\delta = 11.9\text{ ppm}$ verschwindet.

Hinweise auf Keto-Enol-Tautomerie von 10 ergeben sich aus dem Spektrum in Chloroform/DMSO als Lösungsmittel nicht.

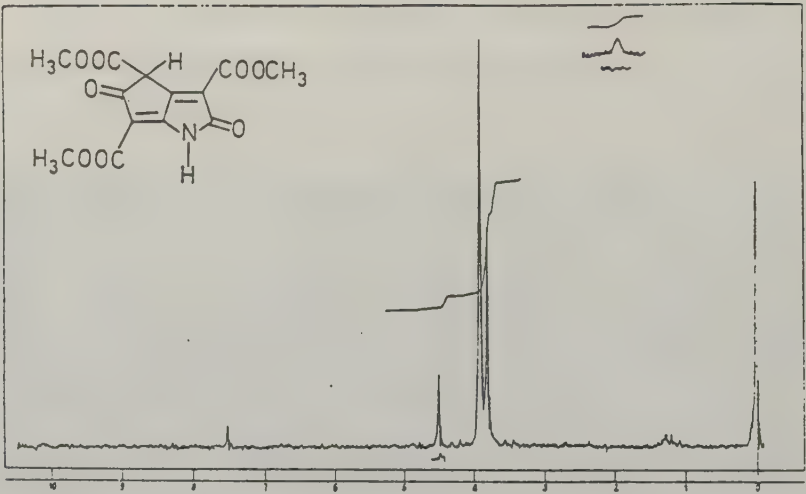
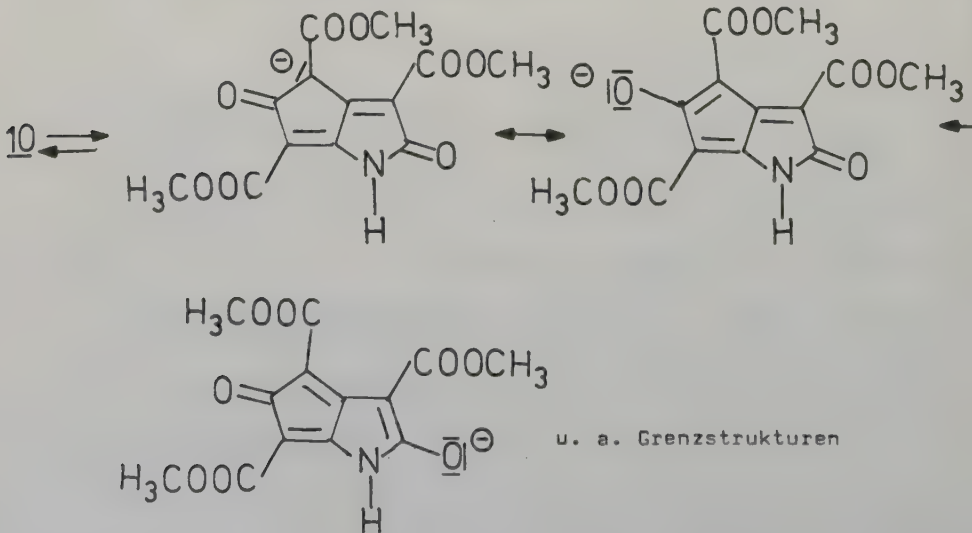


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von **10** ($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$)

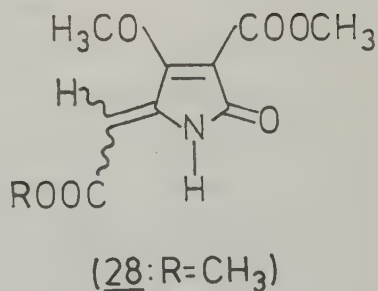
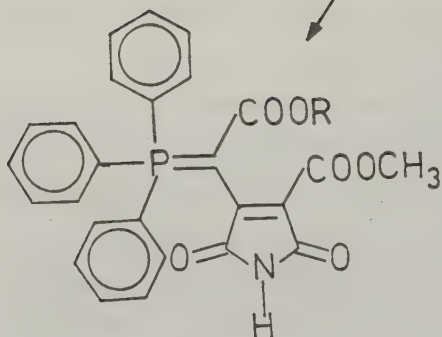
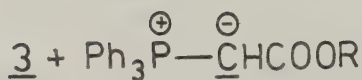
Ein auffälliges Verhalten zeigt die beigefarbene Verbindung **10** beim Lösen in polaren, protischen Lösungsmitteln, z.B. Wasser, Methanol. Es entstehen rot-violett gefärbte Lösungen. Die Färbung geht offenbar auf das mesomeriestabilisierte Anion von **10** zurück.



2.4. Umsetzung von 3 mit Wittig-Reagentien

Alkylidenphosphorane können sich u.a. an Doppelbindungen ¹³⁾ addieren, so auch an Maleinimide ¹⁴⁾. Neuerdings wurde auch über ihre Substitution durch vinyloge Säurechloride (z.B. Dichlormaleinimid) ¹⁵⁾ berichtet. Daß auch vinyloge Ester substituierend wirken können, ist unseres Wissens nirgends erwähnt.

Wir untersuchten die Möglichkeit, Imid 3 mit Methoxy(Ethoxy)carbonylmethylentriphenylphosphoran in 5-Stellung zu olefinieren. In beiden Fällen isoliert man in hohen Ausbeuten jeweils nur ein Reaktionsprodukt in Form orangeroter Kristalle. Einen ersten Strukturhinweis liefert das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht, das bei $m/e = 487$ bzw. 501 liegt. Die neuen Verbindungen entstehen also durch Kondensation von 3 und Wittig-Reagens unter Methanolabspaltung. Dies führt zu 11 bzw. 12 als Strukturformeln, die mit den ¹H-NMR-Spektren in Einklang stehen. Im Spektrum von 11 (Abb. 6) erscheinen außer dem Multipllett bei $\delta = 7.8$ ppm für die Phenylprotonen zwei Signale für die Methoxygruppen, die eine davon stark hochfeldverschoben bei $\delta = 3.23$ ppm.



R	λ_{max} (nm)
<u>11</u> : CH ₃	<u>230</u> , 425
<u>12</u> : C ₂ H ₅	<u>227</u> , 440

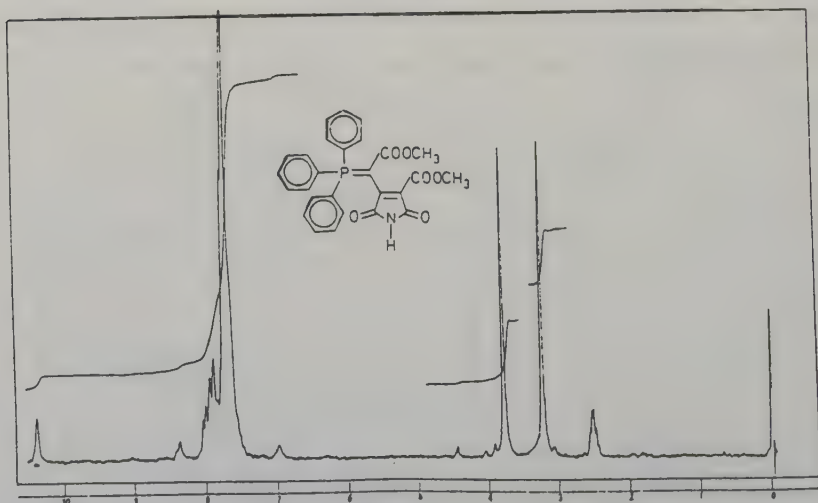


Abb. 6: ¹H-NMR-Spektrum von 11 (d₆-DMSO)

Anders als bei 3 verläuft die Umsetzung des entsprechenden Isopropoxyethers 9 mit Methoxy- bzw. Ethoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran. Neben 11 bzw. 12 läßt sich in etwa gleicher Ausbeute jeweils eine zweite, farblose Verbindung 13 bzw. 14 isolieren.

Aus dem ^1H -NMR-Spektrum von 13 (Abb. 7) ersieht man, daß die Isopropoxygruppe nicht substituiert wurde, neu erscheint die Methoxygruppe bei $\delta = 3.83$ ppm und ein Vinylproton bei $\delta = 5.73$ ppm.

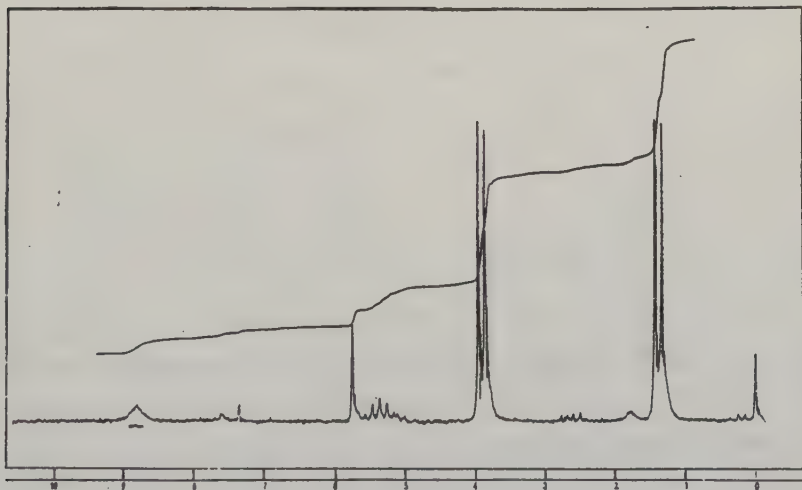


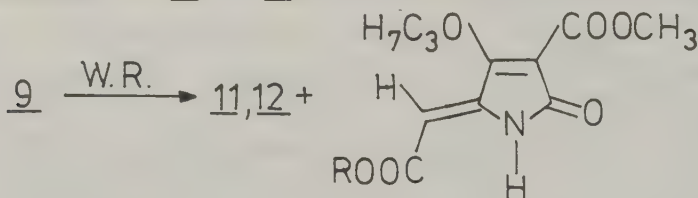
Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von 13 (CDCl_3)

Demnach hat in diesem Fall die beabsichtigte Wittig-Reaktion zu einer Alkyliden-Verbindung stattgefunden. Offen bleibt zunächst, welche der beiden Imidcarbonylgruppen dabei reagiert hat.

Wie die später beschriebenen Umsetzungen zeigen, muß die dem Enol-ether benachbarte Carbonylgruppe substituiert worden sein, sodaß

die neuen Verbindungen die Struktur 13 bzw. 14 besitzen, also β -Alkylidentetramsäureether sind.

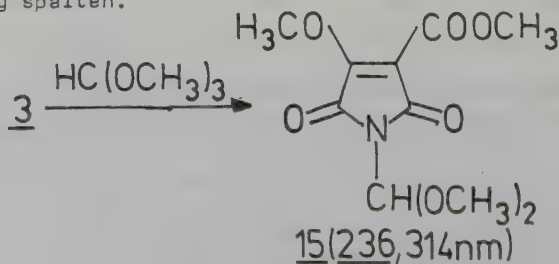
Wie W. Flitsch et al. ¹⁴⁾ anhand von IR- und NMR-Spektren nachweisen konnten, entstehen bei der Umsetzung N-unsubstituierter acyclischer und cyclischer Imide mit Alkoxy-methylentriphenylphosphoranen bevorzugt Z-konfigurierte Olefinierungsprodukte. Analog dürfte es sich bei 13 und 14 auch um die Z-Verbindungen handeln.



	R	λ_{max} (nm)
<u>13</u> :	CH ₃	209, <u>282</u>
<u>14</u> :	C ₂ H ₅	210, <u>286</u>

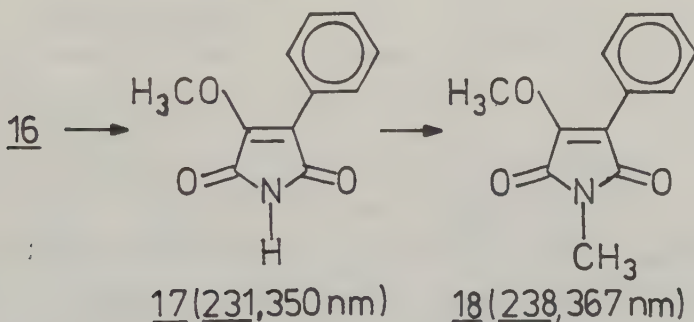
2.5. N-Schutzgruppe

Um die in vielen Fällen störende Salzbildung mit Basen am Imidstickstoff zu blockieren, wurde nach einer basenstabilen Schutzgruppe für diese Position gesucht. Acylgruppen kommen hierbei wegen der leichten Hydrolyse nicht in Frage. Analog den Erfahrungen bei Phthalimid ¹⁶⁾, gelingt die Umsetzung von 3 mit Ortho-ameisensäuretrimethylester zum Dimethylacetal 15. Die verkappte Acylgruppe ist alkalistabil und läßt sich mit verdünnten Säuren rückläufig spalten.



2.6. Ringerweiterung von 3 und 4 über Bicyclo[3.1.0]alkane

Bei der Umsetzung von 2-Hydroxy-3-phenylmaleinimid 16 ¹⁷⁾ mit etherischer Diazomethanlösung läßt sich eine deutlich abgestufte Reaktivität der beiden aciden Gruppen feststellen. Mit äquimolarer Menge Diazomethan wird selektiv die saurere Enolgruppe zu 17 alkyliert, bei Überschuß an Methylierungsmittel auch am Imidstickstoff zu Verbindung 18.

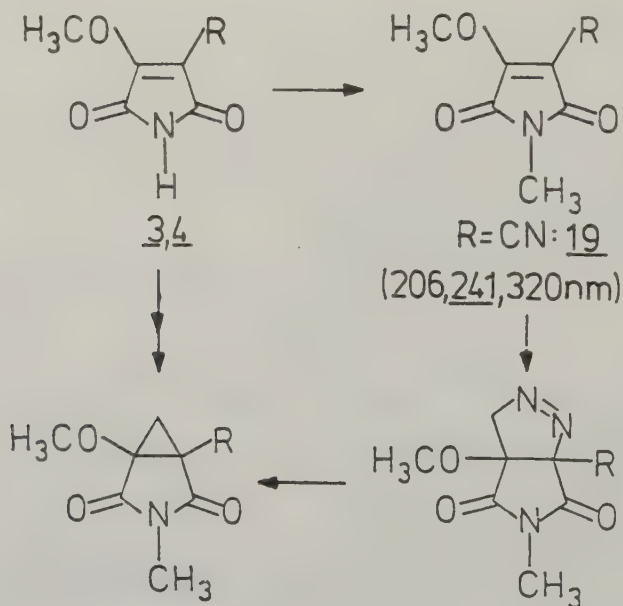


Es lag nahe nachzuprüfen, inwieweit sich diese Reaktionsfolge auch auf Maleinimide mit stark elektronenziehenden Substituenten, wie -CO₂CH₃ (3), -CN (4) übertragen läßt.

Verfährt man dabei analog 16, so entstehen durch 1,3-dipolare Cycloaddition, vermutlich über die Dihydropyrazolstufe, ausschließlich die Bicyclen 20 und 21 ¹⁸⁾.

Die Cyanogruppe aktiviert die C=C-Doppelbindung für nucleophile Angriffe weniger als die Estergruppe. Deshalb läßt sich bei 4 als Zwischenprodukt noch die N-methylierte Verbindung 19 isolieren, wenn man bei -15 °C arbeitet.

Bei 3 verläuft die N-Methylierung und die Cycloaddition offenbar gleich schnell.



R	$\lambda_{\max}$ (nm)
<u>20</u> : CO ₂ CH ₃	229
<u>21</u> : CN	207(sh), <u>219</u>

Die Reaktion von C-C-Doppelbindungen mit Diazoalkanen ist eine Standardmethode zur Herstellung von Cyclopropanderivaten ¹⁹⁾.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 20 (Abb. 8) erkennt man die charakteristische Aufspaltung der geminalen Methylenprotonen des Cyclopropanrings mit Signalen bei $\delta = 2.68$ ppm und $\delta = 2.03$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $^2J = 6$ Hz.

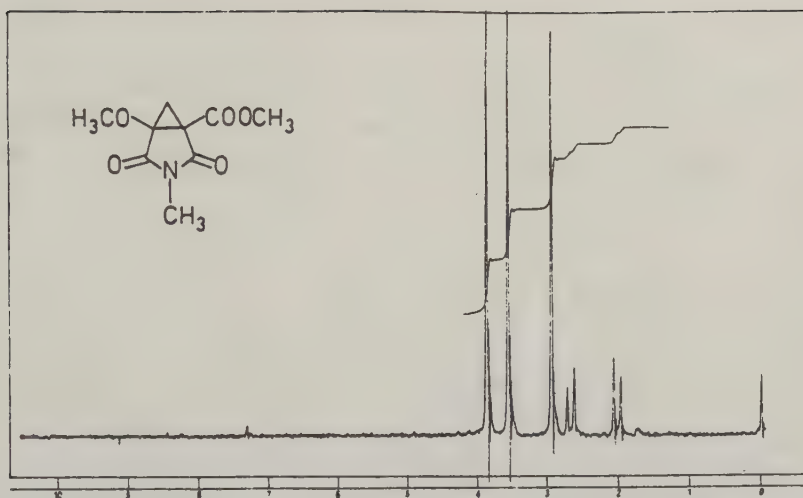
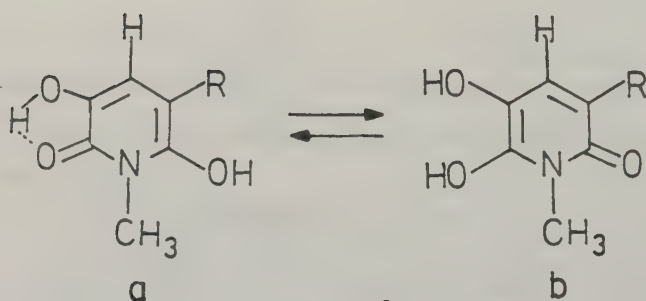
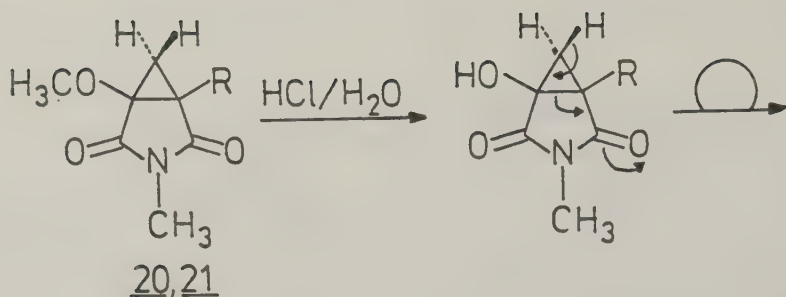


Abb. 8: ^1H -NMR-Spektrum von 20 (CDCl_3)

Die Verbindungen 20 und 21 sollten als Bicyclo[n.1.0]alkane leicht in monocyclische Verbindungen übergehen²⁰⁾. Die Umlagerung von 20/21 geht unter Einfluß von Salzsäure bereits bei Raumtemperatur vor sich. Man isoliert in beiden Fällen farblose Substanzen, die nach Analyse, Spektren und chemischen Reaktionen die α -Pyridone 22 bzw. 23 sind.

Neuere Untersuchungen über die Ringöffnung von Cyclopropanen mit einer zu 20,21 identischen Teilstruktur beschäftigen sich auch mit der Frage nach dem Mechanismus der Umlagerung²¹⁾.



	R	$\lambda_{\max}$ (nm)
<u>22</u> :	CO_2CH_3	210, 286(sh), <u>316</u>
<u>23</u> :	CN	211, 265, <u>340</u>

In den ^1H -NMR-Spektren (z.B. Abb. 9: 22) absorbiert je ein olefinisches Proton bei $\delta = 7.0$ ppm (22), bzw. $\delta = 6.83$ ppm (23). Die starke Tieffeldverschiebung resultiert vermutlich aus der magnetischen Anisotropie von >C=C< - und >C=O ($-\text{CN}$)-Bindungen. Die Methylgruppe am Lactamstickstoff kommt etwa um 0.3-0.5 ppm tieffeldverschoben gegenüber den Ausgangsverbindungen 20 und 21 in Resonanz. Das Spektrum gibt keinen Hinweis auf eine Tautomerie.

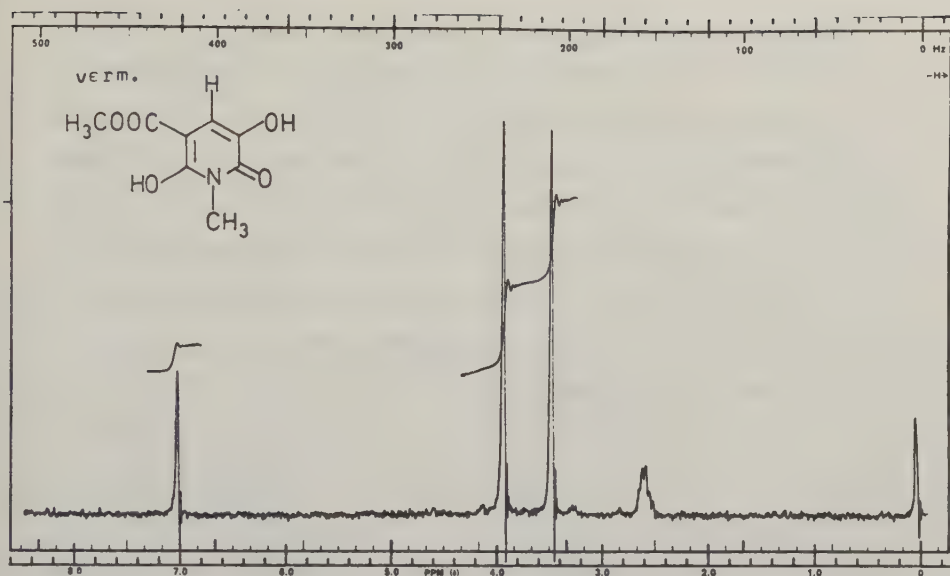


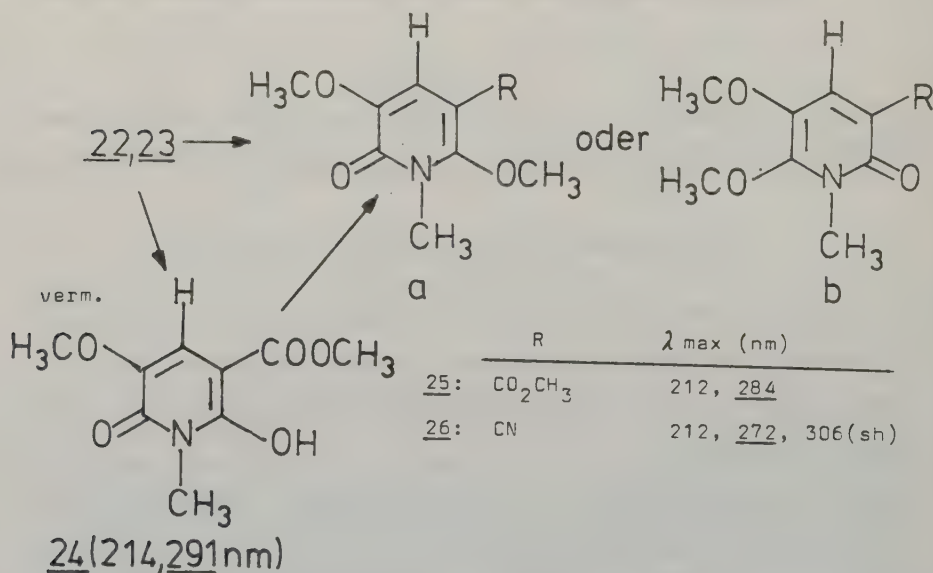
Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von 22 (d_6 -DMSO)

Die neuen Verbindungen lösen sich in verdünnter Natronlauge und erweisen sich gegenüber Fehlingscher Lösung sowie ammoniakalischer Silbernitratlösung als Reduktionsmittel. An der Luft tritt rasch Verfärbung ein.

Mit FeCl_3 -Lösung beobachtet man eine tiefblaue Färbung. Man könnte dies als Hinweis darauf ansehen, daß die Verbindungen nicht als Tautomere b vorliegen, denn Brenzkatechine geben üblicherweise grüne Farbreaktionen. Jedoch könnte die Chelatbildung auch auf ringoffene Produkte zurückgehen. Wir bevorzugen die Formulierung a wegen der Möglichkeit zur H-Chelierung. Die beiden enolischen OH-Gruppen von 22 bzw. 23 lassen sich

mit Diazomethan „fixieren“; es entstehen 25 bzw. 26 als einheitliche Umsetzungsprodukte. Bei 22 kann als Zwischenprodukt ein monomethyliertes Derivat 24 erhalten werden, das eine grüne FeCl_3 -Reaktion zeigt und z.B. gegenüber Fehlingscher Lösung keine reduzierenden Eigenschaften mehr aufweist.

Bei den Dimethoxypyridonen 25/26 muß zwischen den isomeren Strukturen a oder b unterschieden werden, für die Monomethylverbindung gibt es drei Formulierungsmöglichkeiten. Die Spektren der neuen Verbindungen erlauben keine Unterscheidung.



Einige Versuche, die Struktur durch Derivatisierung festzulegen, waren erfolglos. So reagierte 25 unter den Bedingungen einer Diels-Alder-Reaktion nicht mit Acetylendicarbonester. Bei Umsetzung mit Alkali konnten keine Bruchstücke isoliert werden, die Rückschlüsse auf die Stellung der Substituenten gaben.

Die eindeutige Strukturermittlung der drei Verbindungen muß daher späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zunächst bevorzugen wir die Strukturen 25/26a. Grund dafür ist, daß im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 26 (Abb. 10) eine der beiden Methoxylgruppen bei $\delta = 4.33$ ppm erscheint. Eine solche Tieffeldverschiebung haben wir schon oft bei einer der Cyanogruppe benachbarten Methoxygruppe beobachtet. ²²⁾.

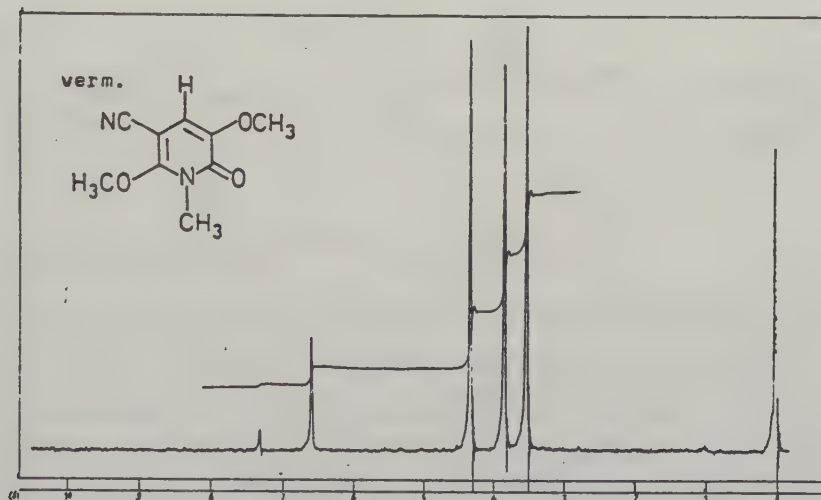


Abb. 10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 26 (CDCl_3)

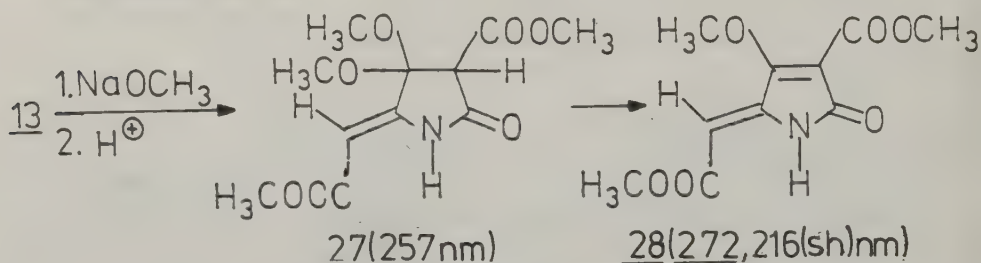
3. Reaktionen der Alkyliden-teträmsäureenolether 13 bzw. 28

Um störende Umesterungen, die die Isolierung und Identifizierung von Folgeprodukten erschweren könnten, zu vermeiden, wurde versucht, den Teträmsäureisopropylether 13 mit Natriummethylat in Methanol zu 28 „umzuethern“. Bereits nach kurzem Erhitzen ist 13 vollständig umgesetzt. Wie die Spektreneuswertung zeigt, er-

weist sich die erhaltene Verbindung 27 aber als das Methanoladdukt des gewünschten Enolethers 28.

Im Massenspektrum erscheint 28 nur als Fragment-Ion ($m/e = 251$), das ermittelte Molekulargewicht liegt bei $m/e = 273$. Zudem weist das kurzwellige UV-Maximum auf den Verlust einer Doppelbindung hin.

Die Methanolabspaltung zum Enolether 28 gelingt mit stark saurem Kationenaustauscher.



Offen war noch die Frage, an welche der beiden Doppelbindungen von 28 sich Methanol addieren kann. Bei Addition an die endocyclische Doppelbindung müßte das Ketal 27 vorliegen. Derartige Additionen sind bei Maleiminiden häufig beobachtet worden²³⁻²⁵, nicht jedoch bisher bei Alkyliden-tetramsäureethern, zu denen 28 gehört.

Im Falle der Methanoladdition an die exocyclische Doppelbindung müßte ein O,N-Acetal mit benachbarter Methylengruppe entstehen. Obwohl dieser Additionstyp von anderen Alkyliden-tetramsäuren her bekannt ist, kann dies im vorliegenden Fall durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Addukts 27 (Abb. 11) ausgeschlossen werden. Neben den Methoxylabsorptionen sind zwei Singulett für ein Vinylproton bei $\delta = 5.4$ ppm und ein Methinproton bei $\delta = 3.37$ ppm zu sehen. Es liegt demnach das Ketal 27 vor.

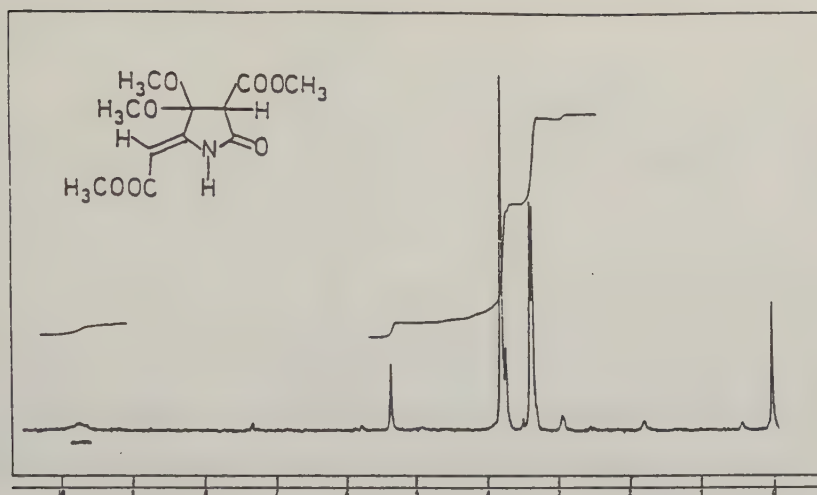


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von 27 (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum der nun zugänglichen Verbindung 28 (Abb. 12) erscheint das Signal der Enolethermethoxylgruppe erwartungsgemäß stark tieffeldverschoben bei $\delta = 4.2$ ppm.

Wegen der im Vergleich zu 13 nahezu unveränderten Lage des Vinylprotons kann man annehmen, daß die Umetherung unter Erhalt der Z-Konfiguration erfolgte.

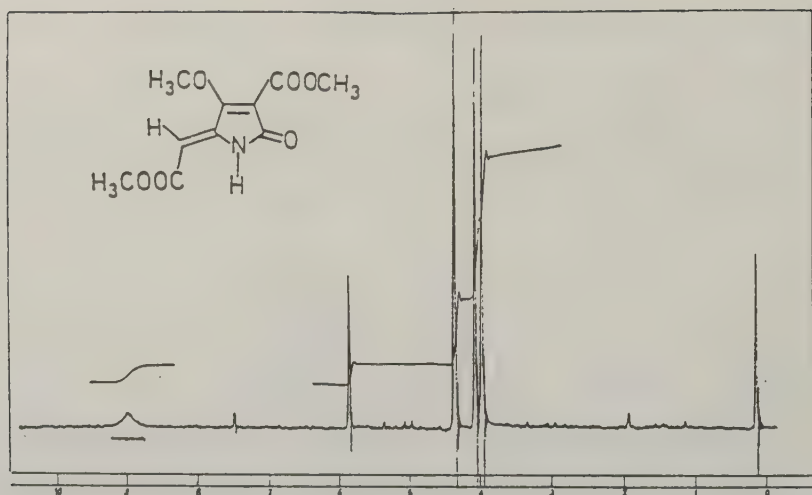
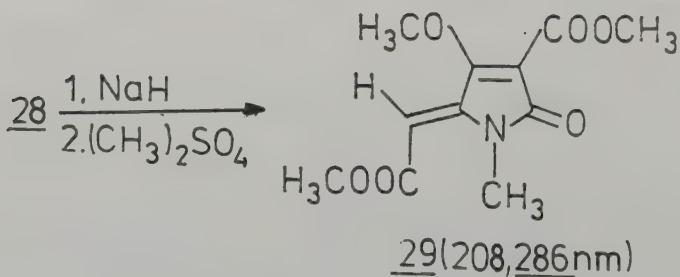


Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrum von 28 (CDCl_3)

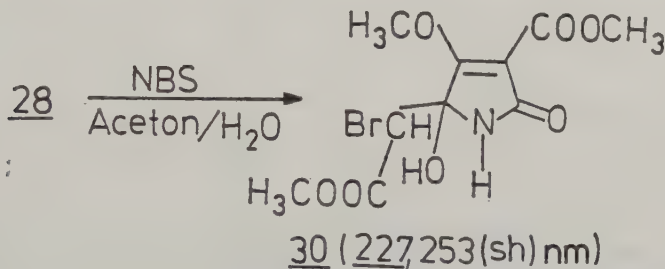
28 kann nach einer bei γ -Benzyliden-tetransäureenolethern schon erprobten Methode ²⁶⁾ zu 29 N-methyliert werden. Dabei bleibt die Z-Konfiguration erhalten, wie die Lage des N-Methylsignals bei relativ tiefem Feld im ^1H -NMR-Spektrum zeigt. Eine ausführliche Erörterung dieses Sachverhalts erfolgt auf Seite 63 ff.



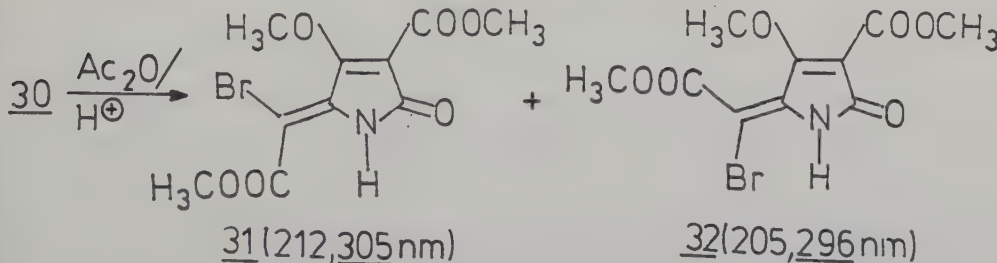
Seitenkettentromierung von 28

Bei dem Versuch der Seitenkettenbromierung von 28 mit elementarem Brom treten erhebliche Nebenreaktionen, vermutlich wegen Ester- und Etherspaltung, auf.

Nach Erfahrungen von B. Wiesend ²⁷⁾ umgeht man diese Probleme, indem man das Bromid über das Bromhydrin herstellt. Entsprechende Reaktion von 28 mit N-Bromsuccinimid lieferte in 85%-iger Ausbeute das Bromhydrin 30. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von B. Wiesend habe ich jedoch nur eines der Diastereomeren erhalten.



30 läßt sich mit Acetanhydrid/Schwefelsäure zum Stereoisomeren-gemisch 31/32 dehydratisieren, aus dem durch fraktionierte Kristallisation die Komponenten rein erhalten werden können. Wie aus sterischen Gründen zu erwarten, überwiegt das Z-Isomer 32 im Verhältnis 3:1.



Mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektren lassen sich die beiden Isomeren gut unterscheiden. Beim E-Isomeren 31 (Abb. 13) besteht die Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbindung zwischen der exocyclischen Estercarbonylgruppe und dem Lactamproton. Damit verringert sich die Abschirmung des NH-Protons und die Absorption wird dadurch gegenüber der Z-Form 32 (Abb. 14) um etwa 2 ppm tieffeldverschoben.

Das Bromatom entschirmt die Methylprotonen des Enolethers, die gegenüber 32 um 0.1 ppm paramagnetisch verschoben werden.

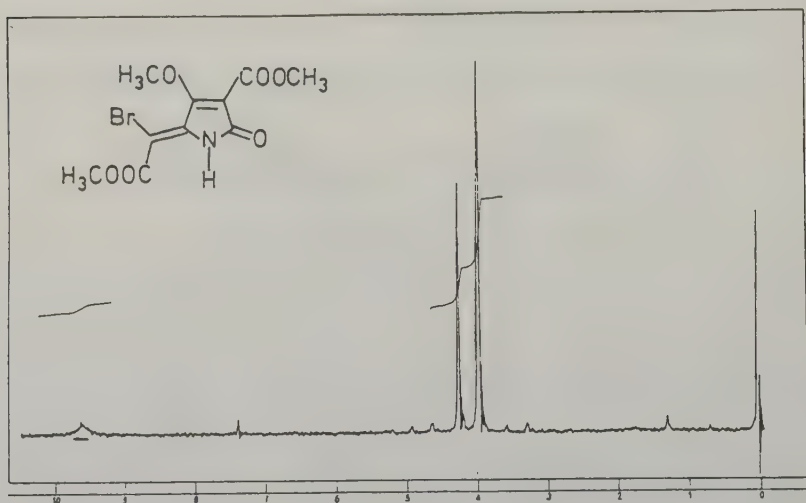


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von 31 (CDCl_3)

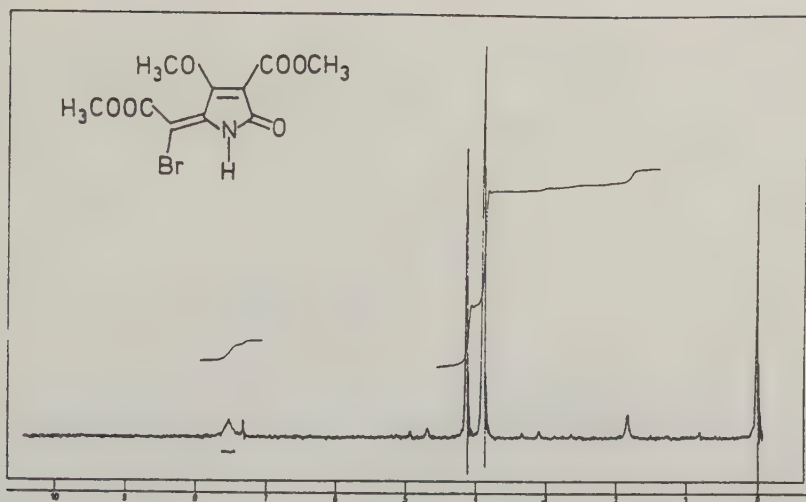
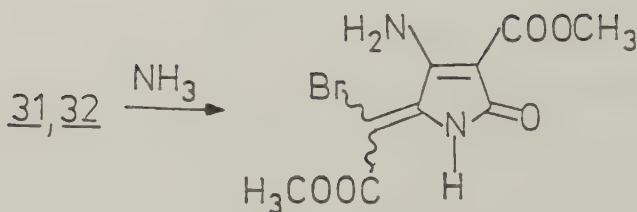


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 32 (CDCl_3)

4. 1,2-Dithiole aus den Bromiden 31/32

Als Analoge von 31 und 32 sind bereits die entsprechend substituierten 5-(α -Brombenzyliden)-tetraamssäureether hergestellt worden (28). E. Immerz-Winkler (29) hat deren Reaktionen untersucht und dabei festgestellt, daß mit harten und weichen Nucleophilen zunächst Substitution in 4-Stellung eintritt. Danach kann, insbesondere durch weiche Nucleophile noch Substitution des Broms, nach Art eines vinylogon Säurebromids, eintreten.

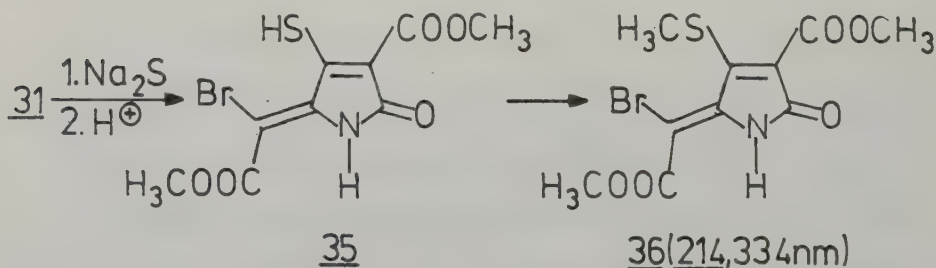
Völlig analog verhalten sich 31/32; bei den Versuchen wurde das Stereoisomerengemisch eingesetzt. Bei der Umsetzung mit Ammoniak entstehen bereits in der Kälte quantitativ die Enamine 33/34.



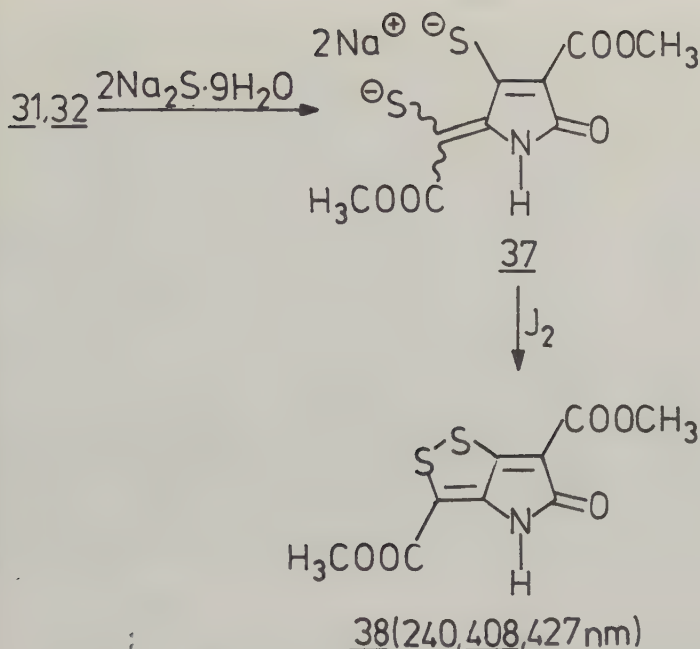
33(228,327nm)

34(232,316nm)

Mit Natriumsulfid erhält man die Lösung des Thioenolats und daraus, beim Ansäuern das Thioenol 35 in Form von gelben Kristallen. Eine positive Beilsteinprobe und zwei annähernd gleich-intensive Peaks bei höchsten Massenzahlen $m/e = 321$ und 323 beweisen die Anwesenheit von Brom. Da 35 jedoch nicht ganz sauber erhalten werden kann, methyliert man mit Diazomethan zum Thioether 36, der sich säulenchromatographisch reinigen läßt.



Bei Anwendung von zwei Äquivalenten Natriumsulfid tritt auch die Zweitsubstitution ein. Wichtig ist jedoch, wie Versuchsreihen ergeben, daß die Reaktionszeit auf zehn Minuten bei Raumtemperatur begrenzt bleibt. Oxidiert man danach mit Jod, so entsteht aus dem selbst nicht isolierbaren Dithioenolat 37 das Dithiol 38, das man in 15-20%-iger Ausbeute analysenrein aus der noch alkalischen Lösung gewinnen kann.



Der Grund für die bei längeren Reaktionszeiten anfangs auftretenden Probleme bei der Synthese von 38 liegt in der großen Alkaliempfindlichkeit des Ringsystems von 31/32 bzw. des Dithioenolats. Insofern liegen hier andere Verhältnisse vor als bei den Dithiolen, die aus anderen Bromalkylden-tetransäureethern auf grundsätzlich gleiche Weise erhalten wurden ^{22,29)}. Zu bedenken ist auch, daß aus dem Dithioenolat durch Luftoxydation bereits 38 entstehen kann. Untersuchungen über die Stabilität dieses Ringsystems hat M. Husslein ³⁰⁾ durchgeführt.

Das IR-Spektrum von 38 (Abb. 15) zeigt eine breite NH-Absorption bei 3100 cm^{-1} , die Banden für die Carbonylschwingungen von Ester und Lactam treten bei 1690 und 1665 cm^{-1} auf. Im Doppelbindungsbereich liegen Banden bei 1615 und 1530 cm^{-1} .

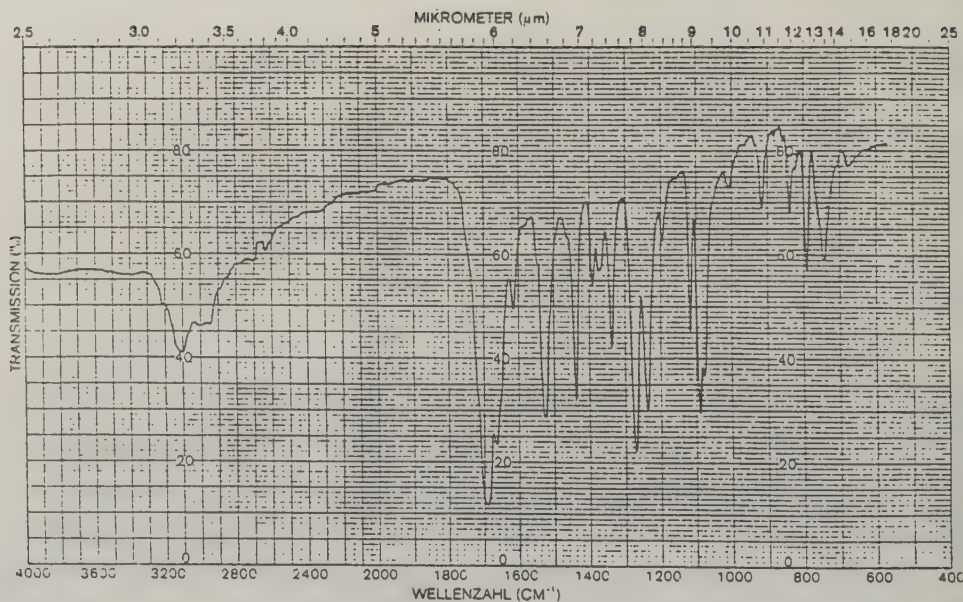


Abb. 15: IR-Spektrum von 38 in KBr

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 16) erscheint das Proton am Lactamstickstoff als Singulett bei $\delta = 11.3$ ppm. Die Estermethylgruppen geben sich als Singuletts bei $\delta = 3.93$ und 3.83 ppm zu erkennen.

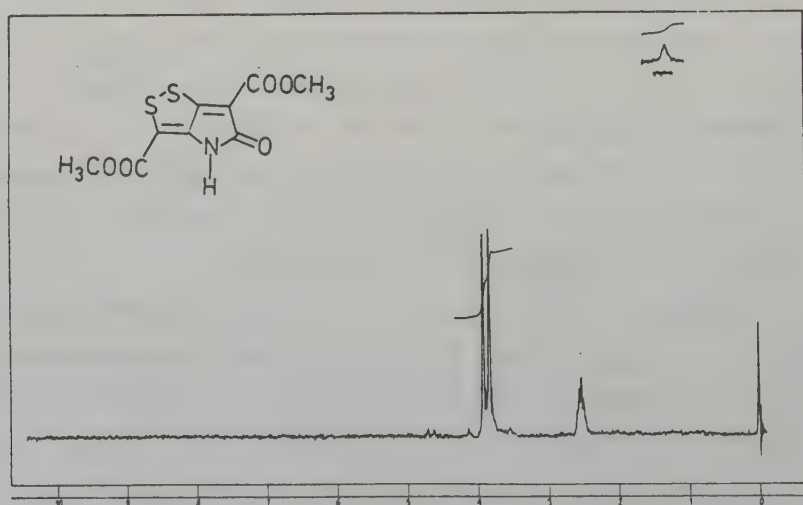
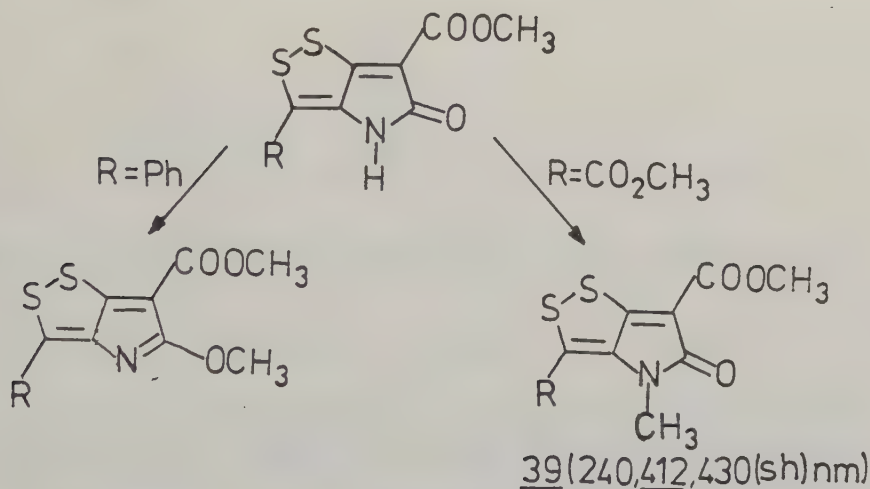


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von 38 (d_6 -DMSO)

Methylierung von 38

Ch. Kreiner ³¹⁾ und E. Immerz-Winkler ²⁹⁾ alkylierten die zu 38 analoge 3-Phenylverbindung mit Diazomethan selektiv zum Lactimether, was man nach Literaturangaben auch erwarten durfte ³²⁾. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wird 38 ausschließlich am Lactam-Stickstoff zu 39 methyliert.



Das abweichende Reaktionsverhalten läßt sich vermutlich dadurch erklären, daß es sich bei 38 weniger um eine typische Lactamstruktur, sondern vielmehr um ein vinyloges Imid handelt. Die Methylierung bewirkt im ¹H-NMR-Spektrum von 39 (Abb. 17) das Auftreten eines Singulets bei $\delta = 3.71$ ppm. Das Protonensignal eines Lactimethers würde erfahrungsgemäß deutlich bei tieferem Feld absorbieren.

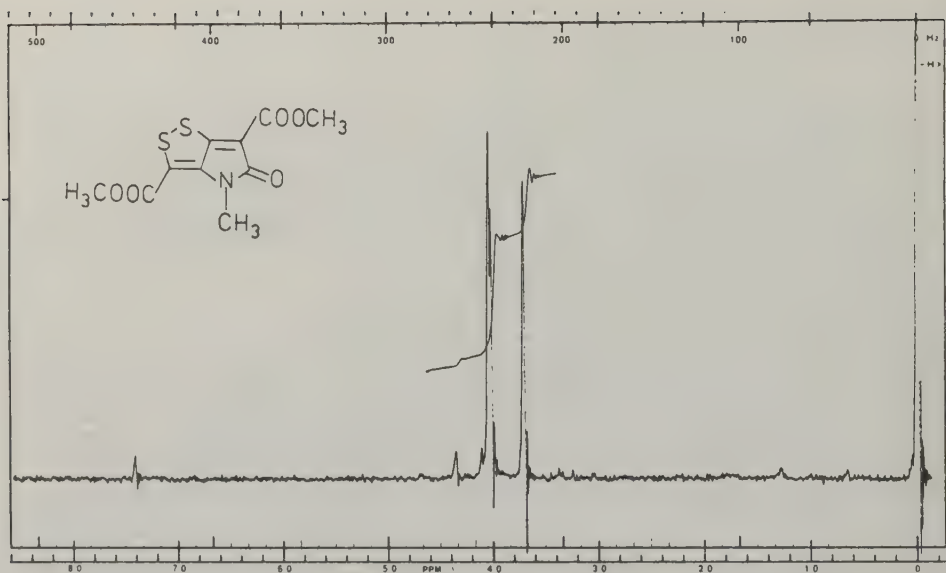
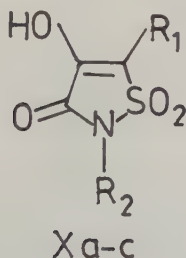


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum von 39 (CDCl_3)

Die weitere Umsetzung von 38 und 39 zu den Naturstoffen Holomycin, Thiolutin und Aureothricin wird von anderer Seite in unserem Arbeitskreis bearbeitet.

5. 4-Hydroxy-3(2H)isothiazolon-1,1-dioxide und Derivate

Während es sich bei den oben erwähnten 3-Hydroxy-3-pyrrolin-2,5-dionen um eine gut bekannte und viel bearbeitete Verbindungsklasse handelt, ist das bei deren Schwefelanalogen, den 4-Hydroxy-3(2H)isothiazolon-1,1-dioxiden, nicht der Fall. So wurden erst in jüngster Zeit die Verbindungen X_{a-c} beschrieben:

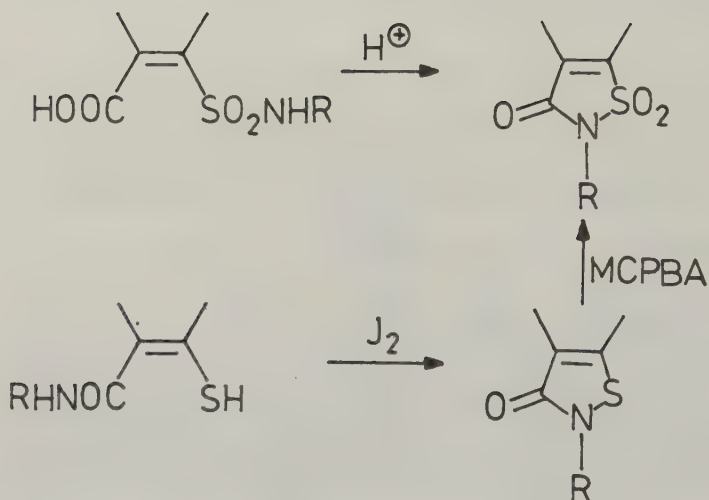


	R ₁	R ₂
X _a 33)	CO ₂ C ₂ H ₅	H
X _b 34)	Ph	H
X _c 34)	Ph	CH ₃

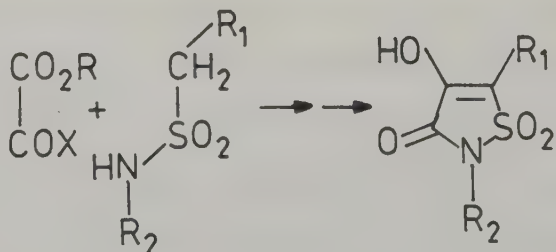
5.1. Synthesemöglichkeiten

Zur Herstellung des Grundkörpers bzw. 5-substituierter Derivate kommen zwei Herstellungswege in Frage:

Zum einen die Möglichkeit von Synthesen in Analogie zu Saccharin 35,36), das gewissermaßen ein Benzoanalogon der gewünschten Monocyclen darstellt. Hierfür stehen jedoch keine einfachen offenkettigen Ausgangsverbindungen zur Verfügung.



Zum anderen könnten sich die gewünschten Isothiazolon-dioxide entsprechend den oben genannten Pyrrolidin-dionen durch Kondensation von Oxalester und geeigneten Sulfonamiden herstellen lassen.



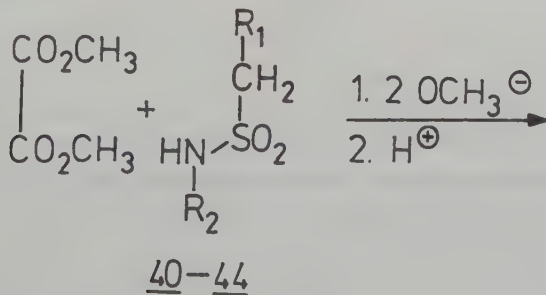
Es muß geprüft werden unter welchen Voraussetzungen Ringschluß in einem Schritt (aus Oxalsäurediester) möglich ist, oder ob zunächst das Sulfonamid oxalyliert und anschließend eine Dieckmann-Kondensation durchgeführt werden könnte, wobei sich möglicherweise Ergebnisse der literaturbekannten Synthesen von Xa-c verwenden ließen ^{33,34}).

Dabei sollten sich N-alkylierte Sulfonamide günstiger verhalten, da nur ein acidisches Wasserstoffatom abspaltbar ist. Andernfalls konkurrieren zwei saure Stellen bei der Salzbildung. Es läßt sich nicht ohne weiteres voraussehen, ob die NH-Acidität des Sulfonamids größer ist als die CH-Acidität der Methylengruppe.

Uns interessierte zunächst die Möglichkeit des einstufigen Ring-schlusses mit primären und sekundären Sulfonamiden und Oxalsäure-diester in Gegenwart von Methylat nach bekannter Vorschrift. Wie die Tabelle 1 zeigt, entstehen dabei nur in 2 Fällen (aus 41 und 42) in geringen Mengen die gewünschten Produkte 45 ³⁴⁾ und 46. Der zu 46 analoge Ethylester ist literaturbekannt und wurde auf gleichem Wege hergestellt. ³³⁾

Voraussetzung für die Synthese cyclischer Produkte ist offenbar eine genügende CH-Acidität, wie sie für $R_1 = CO_2R$ und Phenyl erfüllt ist.

Aus den Sulfonamiden 40 und 43 entstehen unter gleichen Bedingungen nur die Oxalsäurediamide 47 und 48, die anhand der Spektren und durch Zweitsynthese aus Oxalylchlorid und Sulfonamid identifiziert werden. Aus 44 entsteht kein Reaktionsprodukt. Die bevorzugte Bildung der Diamide verrät die mangelnde CH-Acidität der Sulfonamide.



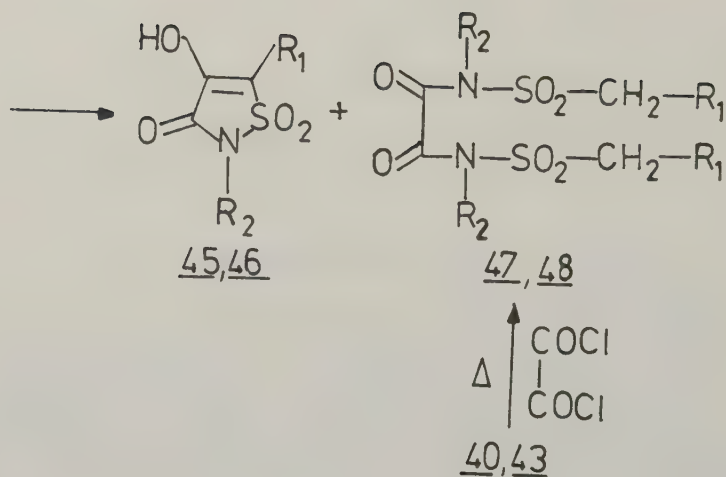
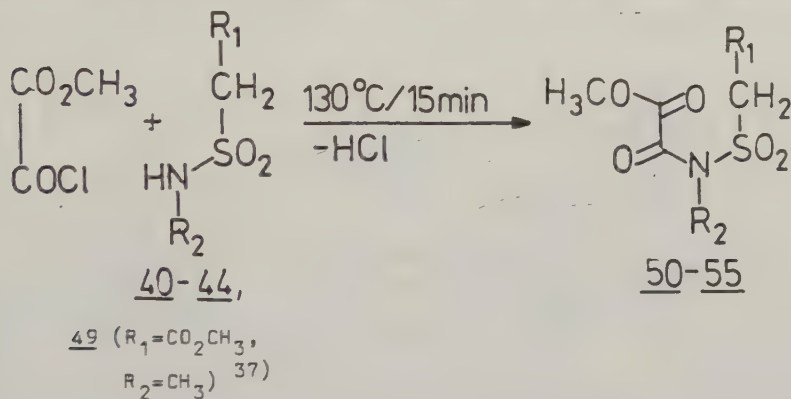


Tabelle 1

Einkaufte	R ₁	R ₂	Produkte	Ausbeute	max (nm)
<u>40</u> 6)	Ph	H	<u>47</u>	75%	218
<u>41</u> 6)	Ph	CH ₃	<u>45</u> (=Xc) ³⁴⁾	23%	231
<u>42</u> 37)	CO ₂ CH ₃	H	<u>46</u>	17%	221
<u>43</u> 6)	H	H	<u>48</u>	90%	210
<u>44</u> 6)	H	CH ₃	—	—	—

Um die Cyclisierung in zwei Stufen durchzuführen, müssen zunächst die N-acylierten Sulfonamide dargestellt werden.

Wie bereits bekannt ³³⁾ vereinigen sich primäre und wie wir feststellten, auch sekundäre Methansulfonamide ($R_2 = CH_3$) mit Carbonsäurechloriden in der Schmelze, wobei man in hohen Ausbeuten (65-90%) die entsprechenden Imide 50-55 (Tab.2) erhält.

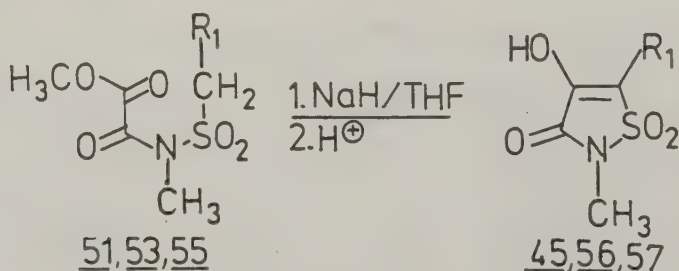


Tab. 2 :

Verbindung	R ₁	R ₂	Ausbeute	λ _{max} (nm)
<u>50</u> ³⁴⁾	Ph	H	87%	s. Lit.
<u>51</u>	Ph	CH ₃	80%	222
<u>52</u>	CO ₂ CH ₃	H	82%	222
<u>53</u>	CO ₂ CH ₃	CH ₃	65%	231
<u>54</u>	H	H	90%	227
<u>55</u>	H	CH ₃	70%	218

Die N-methylierten Verbindungen 51, 53 und 55 cyclisieren mittels

Natriumhydrid. Die 4-Hydroxy-3(2H)isothiazolon-1,1-dioxide 45, 56 und 57 können aus den Salzen mit stark saurem Kationenaustauscher freigesetzt werden. 45 wurde bereits in einstufiger Synthese erhalten, die Ausbeuten konnten jedoch erheblich verbessert werden.



Tab. 3

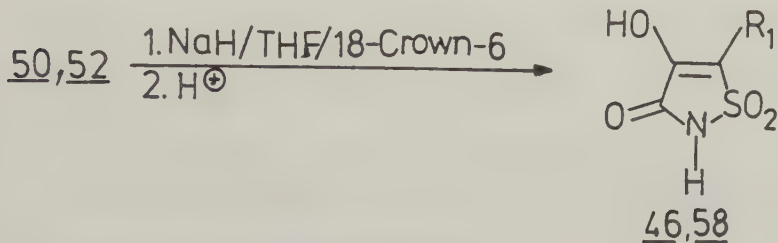
Verbindung	R ₁	Ausb.	λ _{max} (nm)
<u>45</u> (=Xc) ³⁴⁾	Ph	85%	231
<u>56</u>	CO ₂ CH ₃	63%	239
<u>57</u>	H	(10%) ^{x)}	—

Schwierigkeiten bereitete die Kondensation der N-unsubstituier-ten Oxamsäurederivate (50, 52, 54). Offenbar tritt lediglich Salz-bildung am Stickstoff auf, sodaß nach dem Ansäuern die Ausgangs-verbindungen zurückerhalten werden.

Durch Zusatz von Kronenether ³⁸⁾ lassen sich die schwerlöslichen Monosalze jedoch in Lösung bringen. Nach Zugabe eines weiteren Äquivalents Base tritt Cyclisierung ein. Nach dem Ansäuern iso-

^{x)} Ausbeuteangaben beziehen sich auf den Enolether, da 57 nicht rein erhalten werden konnte.

liert man 46 und 58 jeweils in ca. 25%-iger Ausbeute, nur 54 wird unter diesen Bedingungen am Ende zurückgewonnen.

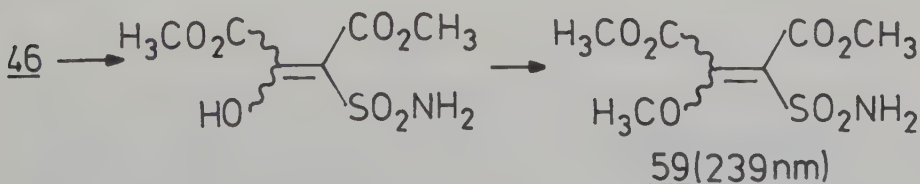


Tab. 4

Verbindung	R ₁	Ausbeute	λ _{max} (nm)
<u>46</u>	CO ₂ CH ₃	25%	221
<u>58</u> (=Xt) ³⁴⁾	Ph	27%	s.Lit.

Die bei allen N-unsubstituierten Verbindungen und auch bei 57 enttäuschenden Ausbeuten veranlaßten mich, die Mutterlaugen näher zu untersuchen. Im Falle von 46 erhielt ich nach Methylierung mit Diazomethan durch säulenchromatographische Reinigung das Maleinsäurederivat 59.

Diese Beobachtung weist einmal darauf hin, daß die bescheidenen Ausbeuten bei der Synthese von 46 nicht auf den Herstellungsweg zurückzuführen sind, sondern auf die Alkoholyseempfindlichkeit von 46.



Daß 59 weder thermisch noch mit Basen zu 79 (s.S.52) cyclisierbar ist, könnte möglicherweise als Hinweis darauf gedeutet werden, daß 59 Z-konfiguriert vorliegt.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 59 (Abb. 20) lassen sich den drei Singulets mit den δ -Werten 3.78, 3.88 und 3.93 ppm zwei Estermethylgruppen und die Methylgruppe des Enolethers zuordnen. Bei $\delta = 5.87$ ppm absorbieren die beiden Protonen der Sulfonamidgruppe.

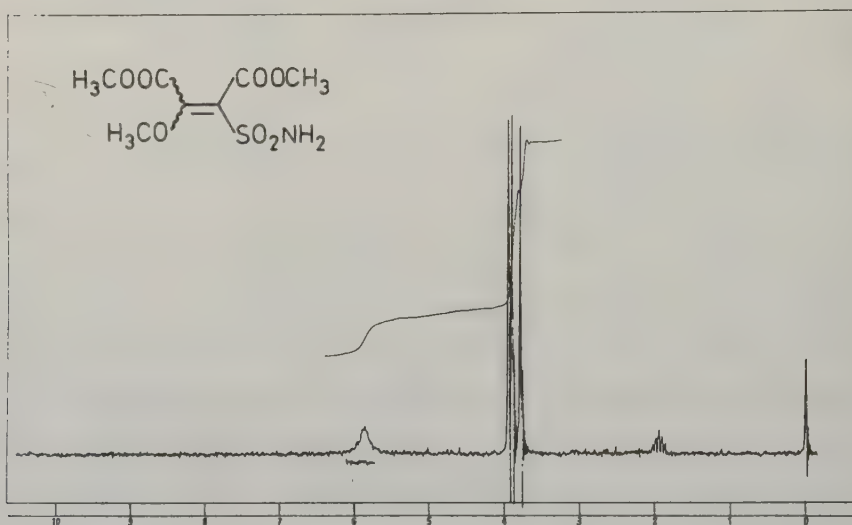
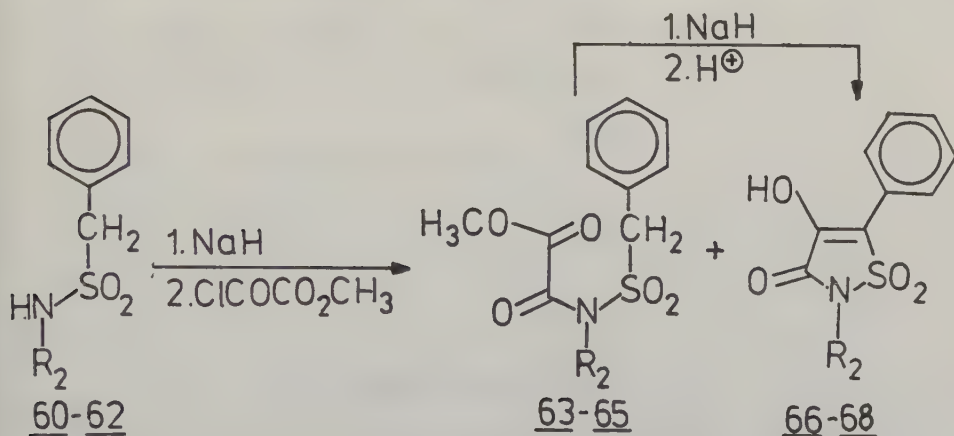


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von 59 (CD_3CN)

Bei den bisher besprochenen Synthesewegen kommen nach meiner Erfahrung als Substituenten in 2-Stellung nur Wasserstoff und Methylgruppe in Frage. Bei Sulfonamiden mit anderen Substituenten am Stickstoff sollte die Acylierung über ihre Natriumsalze möglich sein.

Bei Einsatz der monoalkylierten Phenylmethansulfonamide 60-62 trat überwiegend N-Acylierung zu 63-65 ein, daneben erhält man zu etwa 25% bereits die Imide 66-68.



Es ist nicht auszuschließen, daß hierbei zwei Reaktionswege konkurrieren: primär C- oder (überwiegend) N-Oxalylierung. Wahrscheinlich ist jedoch, daß zunächst die N-Methoxalylverbindungen 63-65 entstehen, die aber zum Teil, auch mit einem Äquivalent Natriumhydrid, bereits cyclisieren.

Auf jeden Fall kann man die cyclischen Verbindungen 66-68, wie man der Tabelle 5 entnehmen kann, in guten Ausbeuten in einer Einschrittsynthese herstellen, wenn man zwei Äquivalente Natriumhydrid verwendet. 66-68 hydrolysieren in Mineralsaurer Lösung zu den Sulfonamiden 60-62.

Tab. 5

Edukte	R ₂	Produkte	Ausbeute	λ _{max} (nm)
<u>60</u>	CH ₂ Ph	<u>63/66</u>	56%/25%	221/230
<u>61</u> ^{38a)}	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	<u>64/67</u>	54%/23%	219/305
<u>62</u>	C(CH ₃) ₃	<u>65/68</u>	43%/20%	220/229

Außerdem zeigt die Herstellung der Isothiazolone 66-68 mit sehr verschiedenen N-Substituenten, daß hier eine allgemeine Synthesemöglichkeit vorliegt.

Die auf diese Weise erhaltenen Isothiazolon-dioxide zeigen je nach Substituent R₁ rote bis braune Eisen(III)chlorid-Reaktionen. Nach Auswertung der Spektren liegen sie sowohl im festen Zustand als auch in Lösung in der Enolform vor. Dies entspricht den Ergebnissen, die C.S. Rooney u. Mitarb. ³⁴⁾ bei den von ihnen ebenfalls hergestellten Verbindungen 45 und 58 erhielten.

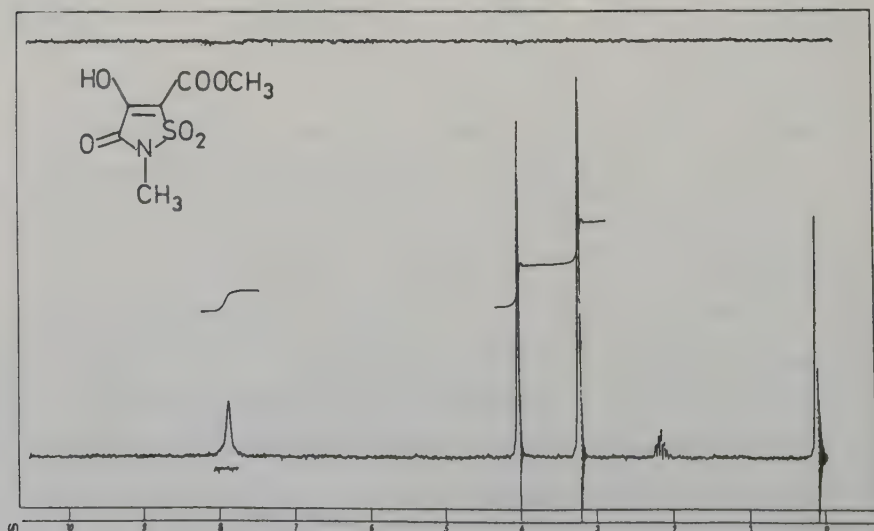
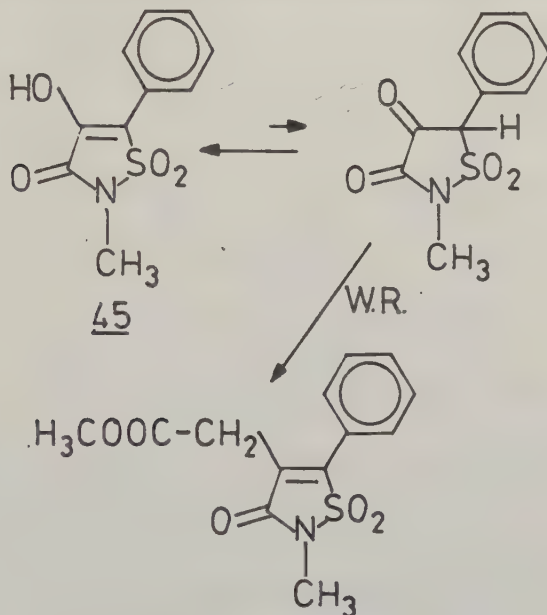


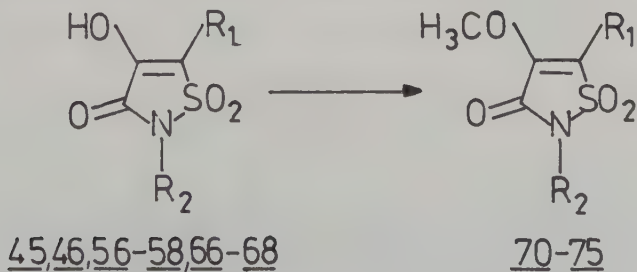
Abb. 19: ¹H-NMR-Spektrum von 56 (d₆-Aceton)

Trotzdem geben die Verbindungen anscheinend normale Wittig-Reaktionen. So wurde aus 45 in guten Ausbeuten 69 erhalten.



69(228,263,288(sh)nm)

Mit etherischer Diazomethanlösung lassen sich die Enole 45, 46, 56-58 und 66-68 zu den Enolethern 70-75 (Tab. 6) umsetzen.



Tab. 6

Verbindung	R ₁	R ₂	$\lambda_{\max}$ (nm)
<u>70</u>	Ph	CH ₃	231
<u>71</u>	CO ₂ CH ₃	CH ₃	236
<u>72</u>	H	CH ₃	225
<u>73</u>	Ph	CH ₂ Ph	220
<u>74</u>	Ph	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	220
<u>75</u>	Ph	C(CH ₃) ₃	228

In den ¹H-NMR-Spektren der Enolether 70-75 absorbieren die Methoxylgruppen zwischen 4-4.5 ppm, am stärksten tieffeldverschoben tritt das Singulett von 71 (Abb. 20) auf.

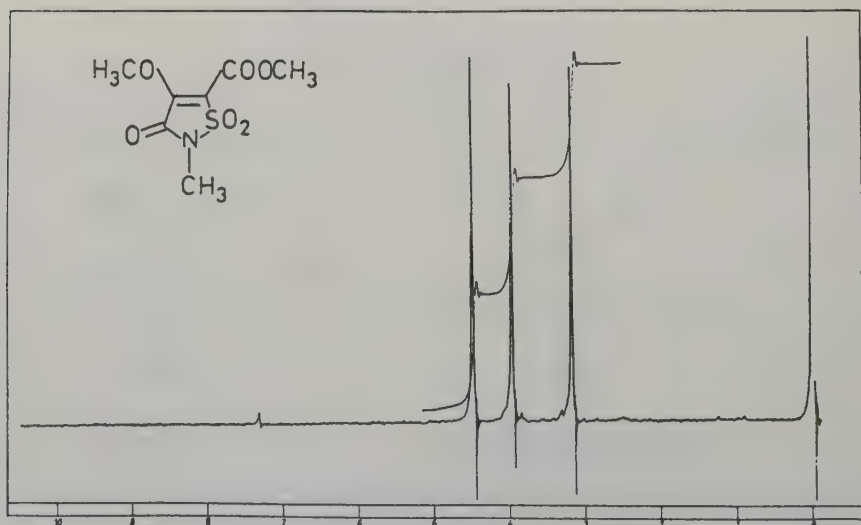
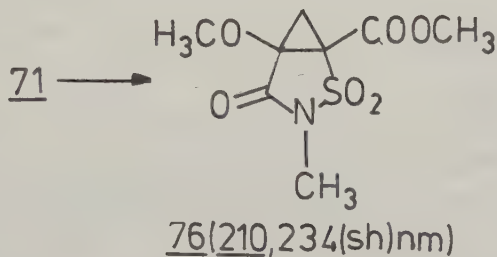


Abb. 20: ¹H-NMR-Spektrum von 71 (CDCl₃)

Die aktivierte C=C-Bindung von 71 reagiert analog Maleinimid 3 mit Überschuß an Diazomethan rasch zum Cyclopropan 76, dessen Struktur sich eindeutig aus dem 20 ähnlichen ^1H -NMR-Spektrum ergibt. Die bei 20 mögliche Ringerweiterung durch Säuren verlief im Falle von 76 wegen einer Vielzahl von Produkten nicht erfolgreich.



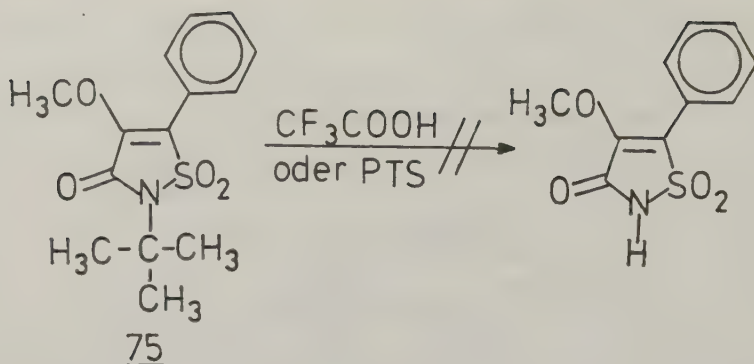
Eine selektive O-Methylierung der N-unsubstituierten Isothiazolone 46 und 58 mißlingt entgegen den Erfahrungen bei analogen 2-Hydroxymaleinimiden. Der Grund dafür dürfte sein, daß sich bei den Sulfimiden 46 und 58 die beiden sauren Gruppen in ihrer Acidität nur gering unterscheiden ³⁴⁾. Bei den analogen Maleinimiden 2 und 16 ergeben sich dagegen Differenzen um ca. sechs p_K -Einheiten ⁴⁾.

Nach dem Gesagten ist es nicht möglich, Enolether von N-unsubstituierten Ringschlußderivaten herzustellen. Daher wurden einige Alternativmethoden genauer untersucht.

Der t-Butylrest als Schutzgruppe in 2-Stellung ?

Es ist literaturbekannt, daß sich aus N-t-Butylsulfonamiden, vergleichbar den Carbonsäureestern des t-Butanols, der t-Butylrest leicht abspalten läßt ³⁹⁾. Es gelingt jedoch nicht, unter gleichen Bedingungen das oben beschriebene Isothiazolon 75 zu

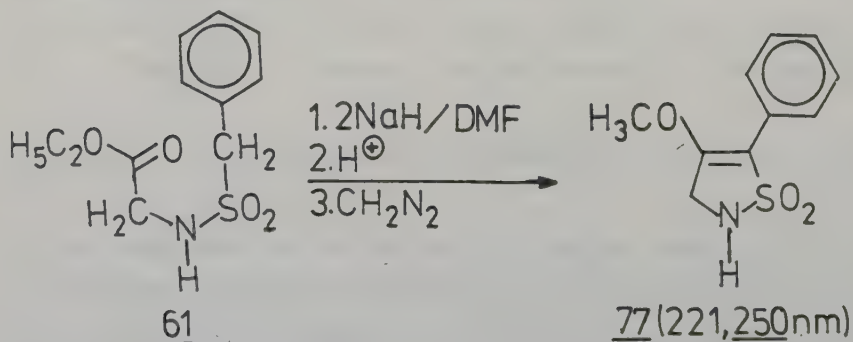
zu entbutylieren.



Einführung der Carbonylgruppe in 3-Stellung durch Oxidation ?

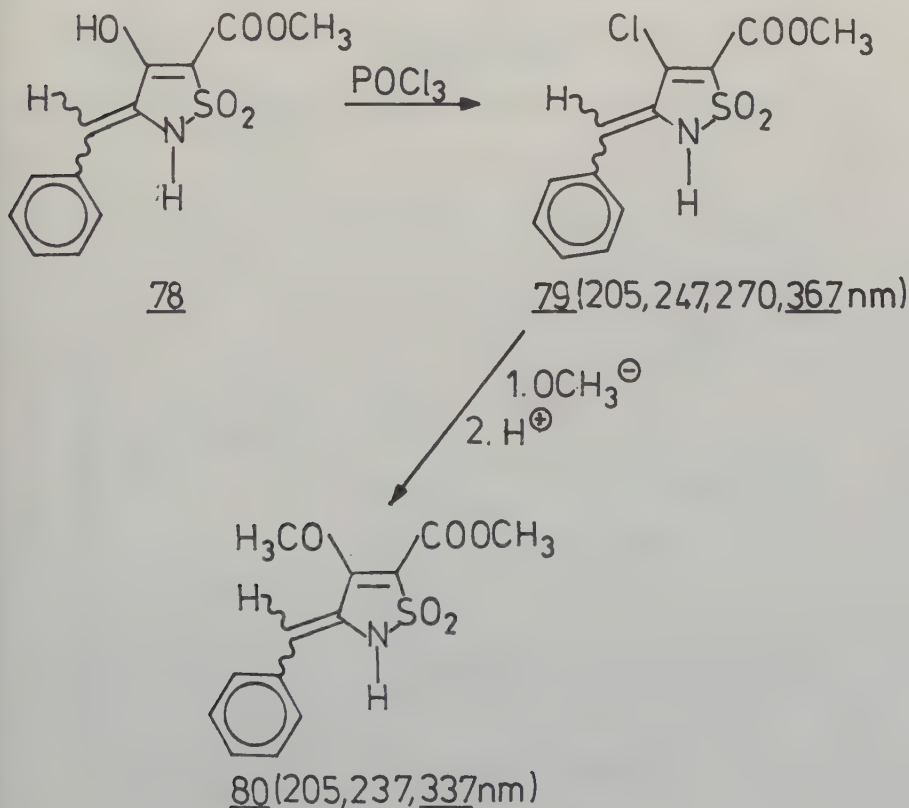
Nachdem die Oxidation von Lactamen zu Imiden hinreichend bekannt ist ⁴⁰⁾, wäre es denkbar, daß man analog Sultame wie 77 zu Isotniazolon-dioxiden oxidieren kann. Literaturangaben hierüber fehlen allerdings.

Wir haben diesen Weg jedoch deshalb nicht weiter verfolgt, weil bei der Herstellung von 77 aus dem Sulfonamid 61 nur Ausbeuten um 5% erhalten wurden.

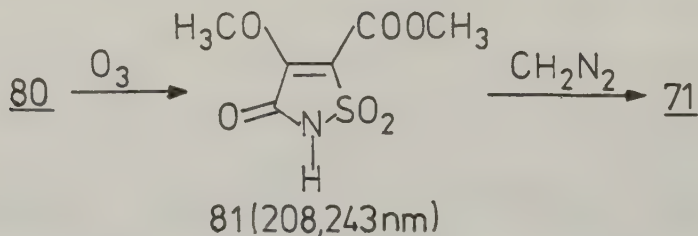


Einführung der Carbonylgruppe in 3-Stellung durch Ozonisierung ?

Wie oben angegeben, erhielt H. Poschenrieder durch Ozonolyse verschiedener γ -Benzyliden-tetramsäureenolether Maleinimide⁹⁾. Es bestand die Möglichkeit, daß sich auch analoge γ -Benzyliden-propansultame entsprechend ozonisieren lassen. Zur Überprüfung dieser Vermutung wurde 80 hergestellt, ausgehend von dem bereits bekannten Sultam 78⁴¹⁾. Durch Erhitzen mit Phosphorylchlorid erhält man das Chlorid 79, das als vinyloges Säurechlorid durch Methylat leicht zum vinylogenen Ester 80 substituiert wird.



Leitet man in die gelbe Lösung von 80 in 1,2-Dichlorethan unter Eiskühlung solange Ozon ein, bis die gelbe Lösung klar und farblos erscheint, so erhält man bei kleinen Ansätzen auch ohne reduzierende Aufarbeitung in 56%-iger Ausbeute die NH-Verbindung 81. Als Strukturbeweis wird 81 zur schon erwähnten N-Methylverbindung 71 am Stickstoff alkyliert.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 81 (Abb. 21) tritt das Signal für das acide Proton als scharfes Singulett bei $\delta = 9.27$ ppm auf.

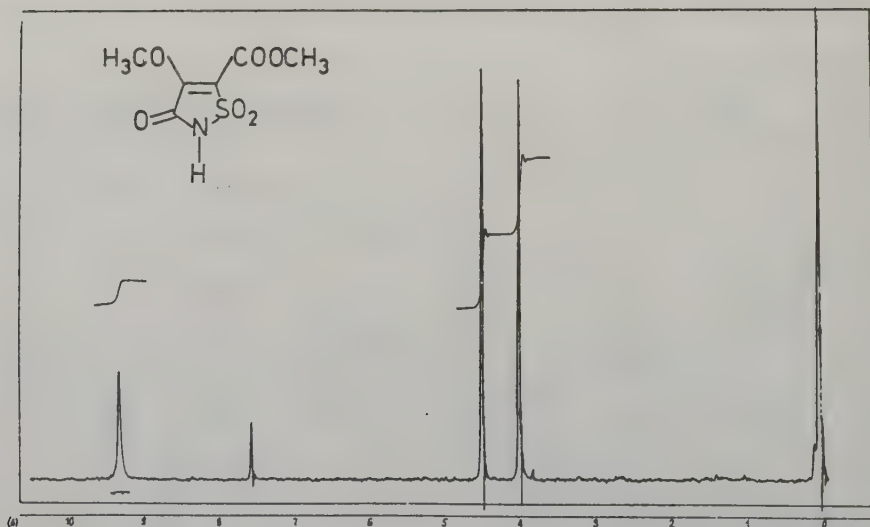
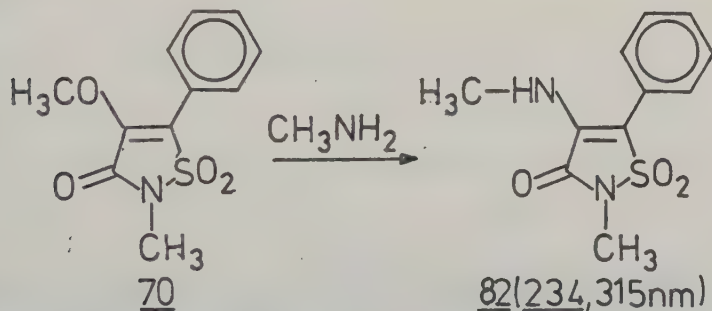


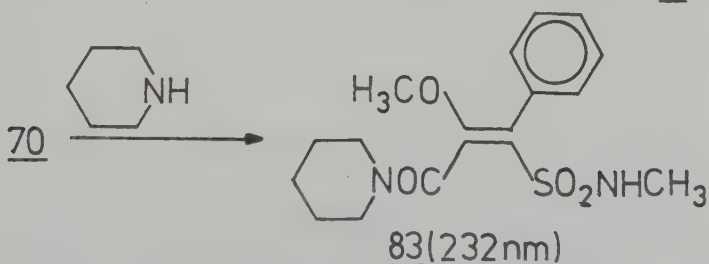
Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von 81 ($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$)

5.2. Reaktionen der Enolether mit Nucleophilen

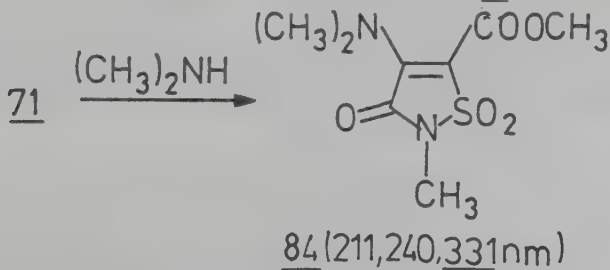
Der Enolether 71 könnte als vinyloger Carbonsäureester und zugleich als vinyloger Sulfaminsäureester angesehen werden. Für 70 käme nur Letzteres in Frage. So könnten mit Nucleophilen also Substitution, Alkylierung oder Ringöffnung erfolgen. Bei Einwirkung von Methylamin tritt schon bei Raumtemperatur Substitution in 4-Stellung ein, wobei aus 70 das vinyloge Sulfamid 82 entsteht.



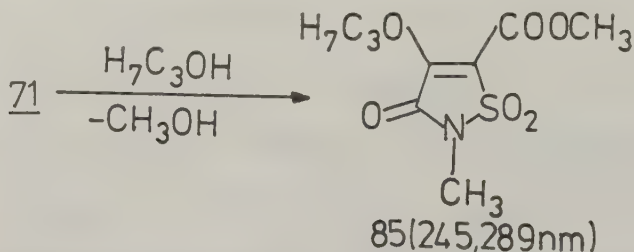
Piperidin öffnet den Ring in Position 3 zum Piperidid 83.



Demgegenüber tauscht das reaktivere 71 auch noch mit sekundären Aminen, wie Dimethylamin, in 4-Stellung zu 84 aus.

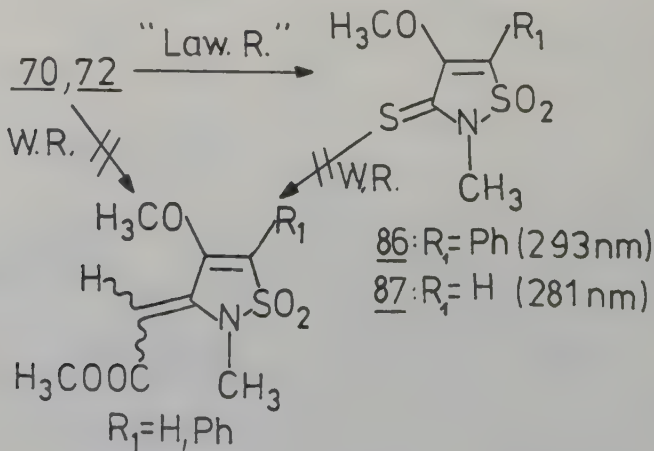


Die hohe Reaktivität von 71, vergleichbar mit Maleinimid 3, zeigt sich auch beim Erhitzen mit Alkoholen. Während 70 und 72 mit Ethanol keine Veränderung zeigen, reagiert 71 sogar mit Isopropanol unter Austausch der Methoxylgruppe in 4-Stellung zu 85.



Durch Umsetzung der Enoether mit Wittig-Reagentien hofften wir, analog zu den entsprechenden Maleinimiden, zu den von V. Lomitzky synthetisierten γ -Alkyliden-propansultamen ⁶⁾ zu gelangen. Entsprechende Versuche mit 70 und 72 verliefen jedoch negativ.

Wie man von cyclischen Monothioimiden weiß, reagieren diese mit Phosphor-Yliden regioselektiv an der Thio-carbonylgruppe ⁴²⁾. Daher thionierten wir die Carbonylgruppe von 70 und 72 zu 86 und 87. Aber auch hier erfolgte mit Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran keine Reaktion.



Diesen negativen Erfahrungen gegenüber erweist sich Verbindung 71 wiederum als reaktiv. Schon bei Eiskühlung entstehen mit Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran zwei Produkte. Das eine ist gelborange gefärbt und muß wegen der Ähnlichkeit der Spektren mit 11 das Substitutionsprodukt 88 sein. Die zweite Verbindung, 89, ist farblos und wird in 30%-iger Ausbeute erhalten. Analog verläuft die Umsetzung von 71 mit Ethoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran; als farbloses Produkt wird Verbindung 90 isoliert.

Molekulargewicht und C,H,N-Analyse von 89 bzw. 90 sind damit vereinbar, daß Wittig-Olefinierung stattgefunden hat.

Dem widerspricht jedoch, daß eine C=C-Bande im IR-Spektrum (Abb. 22: 89) fehlt, außerdem liegt das UV-Maximum bei 229 nm für 89 bzw. bei 231 nm für 90.

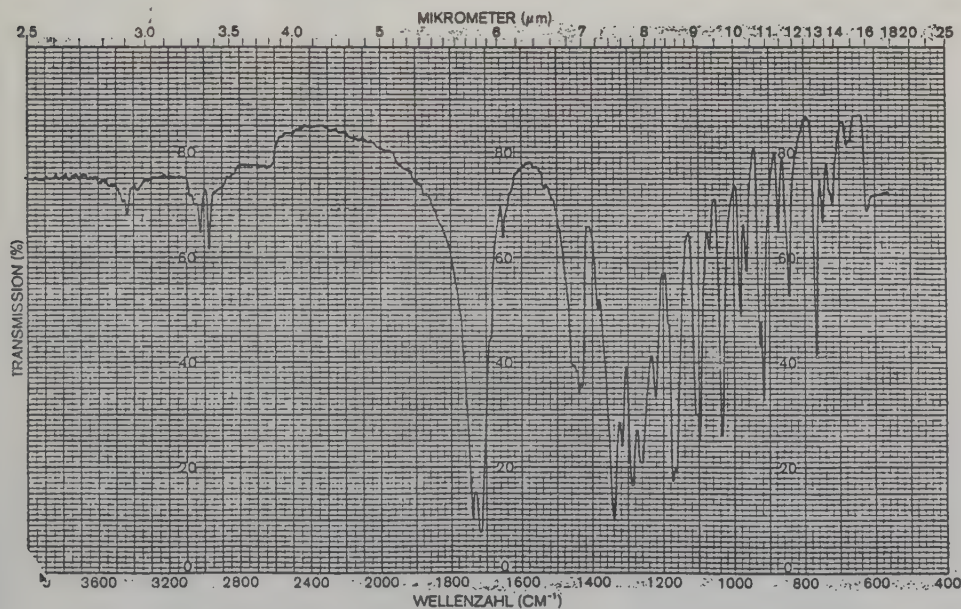


Abb. 22: IR-Spektrum von 89 in KBr

Das ^1H -NMR-Spektrum von 89 (Abb. 23) entspricht zwar nach der Zahl der Signale den Erwartungen, nicht jedoch hinsichtlich deren Lage: anstelle der Absorption der Methoxylgruppe in 4-Stellung bei etwa 4.5 ppm tritt ein Signal bei $\delta = 2.05$ ppm, also im Bereich einer C-Methylgruppe, auf.

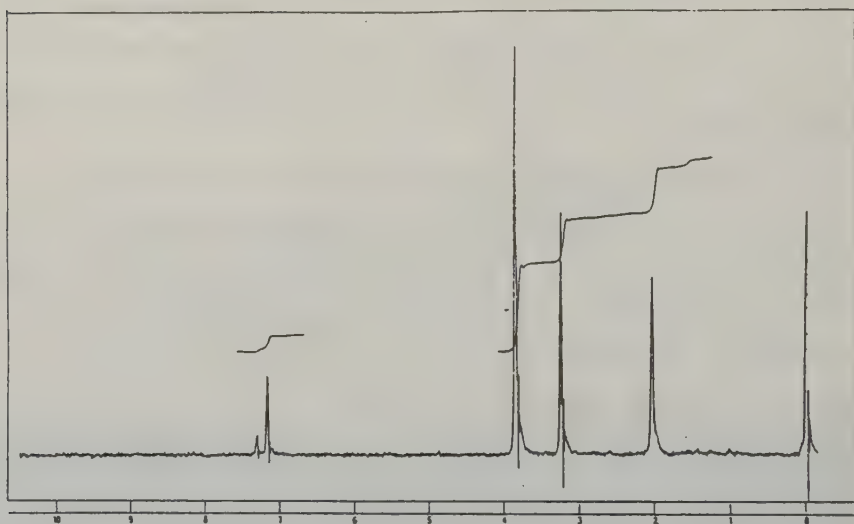
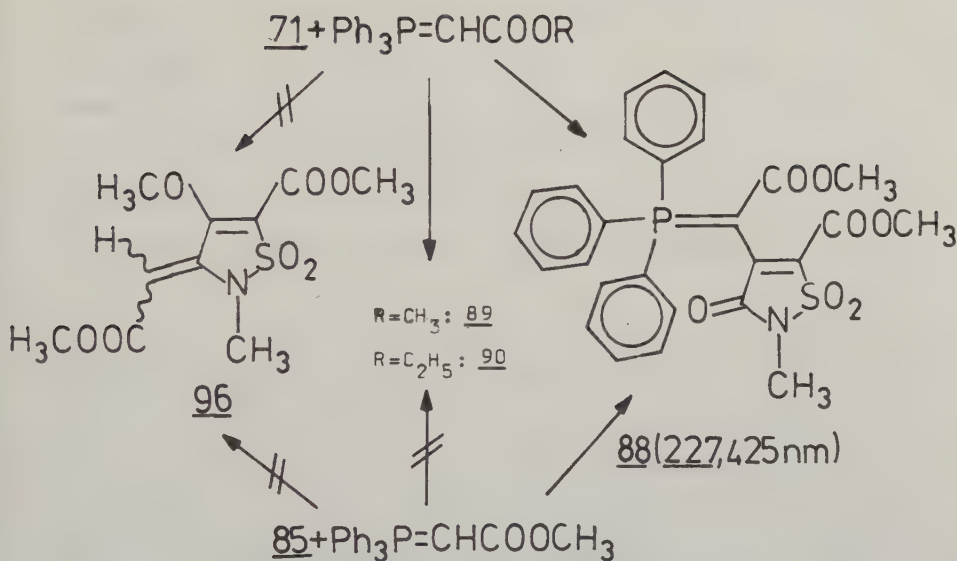
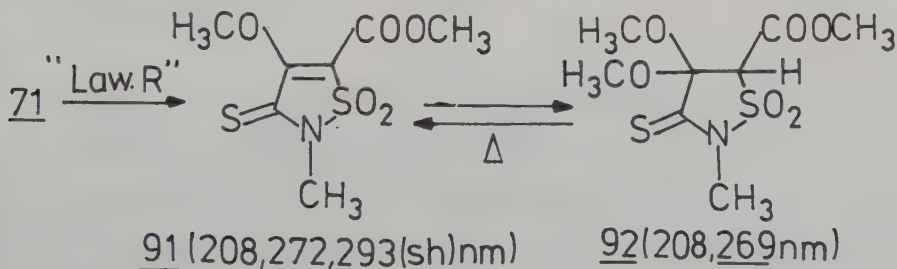


Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von 89 (CDCl_3)

Daß die Wittig-Reaktion nicht im gewohnten Sinne verlaufen ist, zeigt sich bei der analogen Umsetzung des Isopropoxyethers 85. Es erfolgt weder Olefinierung in 3-Stellung, noch wird 89 isoliert. Man erhält nur das Substitutionsprodukt 88.



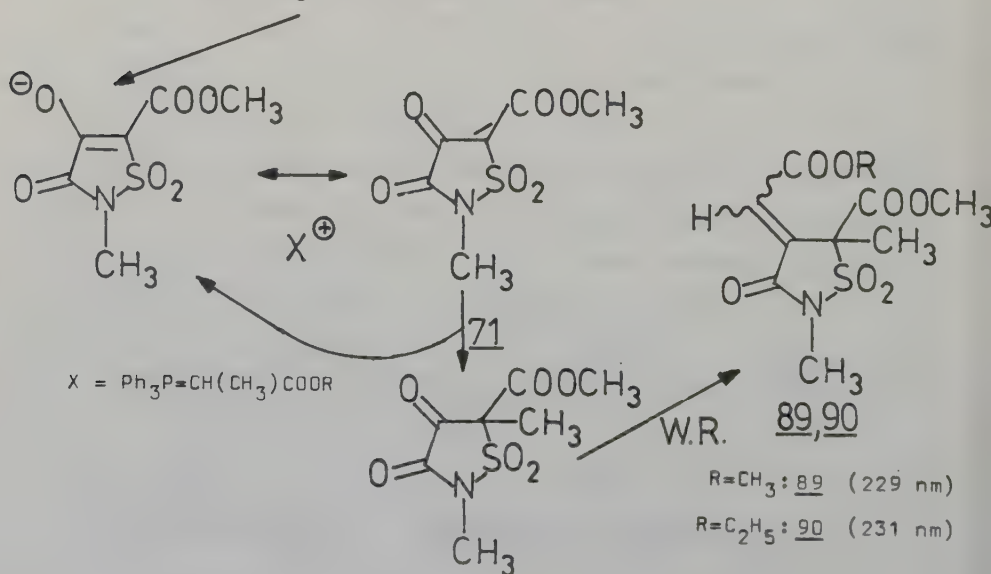
Wertvolle Hinweise zur Strukturermittlung von 89 bzw. 90 hätte noch das Thion 91 (aus 71) liefern können, welches aber nur schwer zugänglich war. Auf eine Besonderheit von 91 soll noch hingewiesen werden. Beim Lösen in Methanol entsteht das Addukt 92, das im Gegensatz zu 91 gut kristallisiert. Da die Addition reversibel ist (thermisch), eignet sich diese Reaktionsfolge zur analysenreinen Darstellung von 91. Wegen der bescheidenen Ausbeuten wurde auf weitere Umsetzungen verzichtet.



Den Verbindungen 89 und 90 läßt sich aufgrund der Spektrenauswertung und ihrer Derivatisierung nachfolgende Struktur zuordnen, wobei auch der mögliche Reaktionsweg diskutiert werden soll:

Obwohl bislang keine Hinweise auf alkylierende Eigenschaften des vinylogenen Sulfaminsäureesters 71 vorliegen, wäre es denkbar, daß neben Substitution zu 88 auch geringe Mengen des Phosphorans durch 71 alkyliert werden. Dabei entsteht ein Anion, das selbst wiederum durch 71 sowohl O- als auch C-methylierbar ist. Das zu alkylierende Anion würde so stets nachgebildet und hielte die Reaktion in Gang. Das durch C-Methylierung entstandene Keton sollte mit dem Wittig-Reagens zu den Olefinierungsprodukten 89 bzw. 90 weiterreagieren können.

Möglicherweise wird diese Reaktion aber auch durch das Natrium-Salz von 56, das durch den Herstellungsprozeß bedingt, in Spuren als Verunreinigung in 71 enthalten sein könnte, katalysiert.



Für die angegebene Struktur spricht auch die Umsetzung von 89 mit Methylamin. Dabei geht eine Estergruppe in das Amid über. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der neuen Verbindung (Abb. 24) fehlt im Gegensatz zu 89 das Vinylproton bei $\delta = 7.18$ ppm, dafür erscheinen vicinal koppelnde Protonen ($^3J = 3\text{Hz}$) bei $\delta = 4.51$ ppm und bei $\delta = 3.51$ ppm.

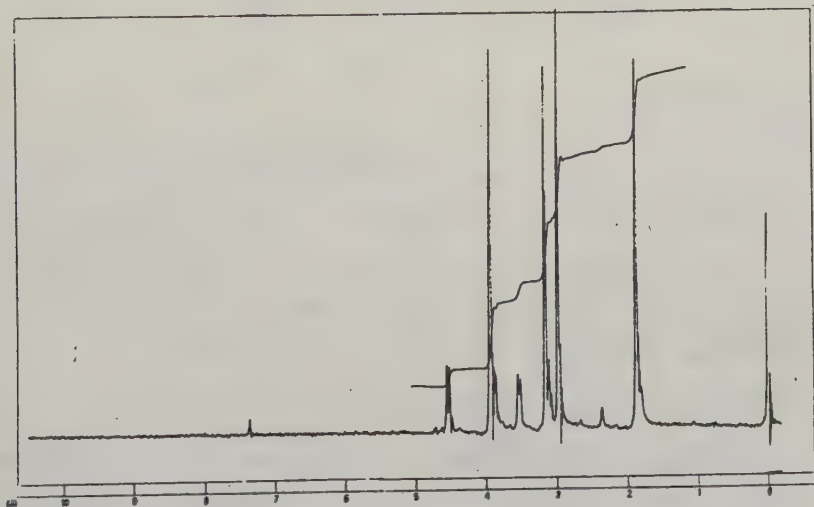
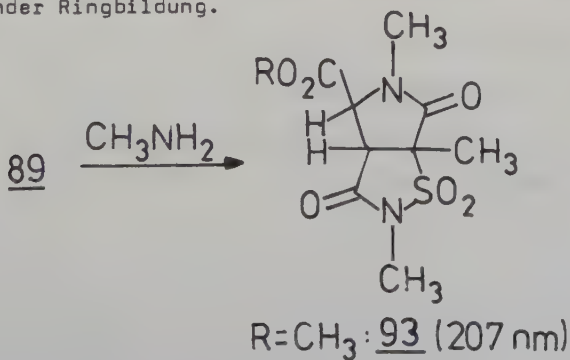


Abb. 24: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 93 (CDCl_3)

Vermutlich liegt der Bicyclus 93 vor, als Ergebnis der Addition von Methylamin an die exocyclische Doppelbindung von 89 mit nachfolgender Ringbildung.

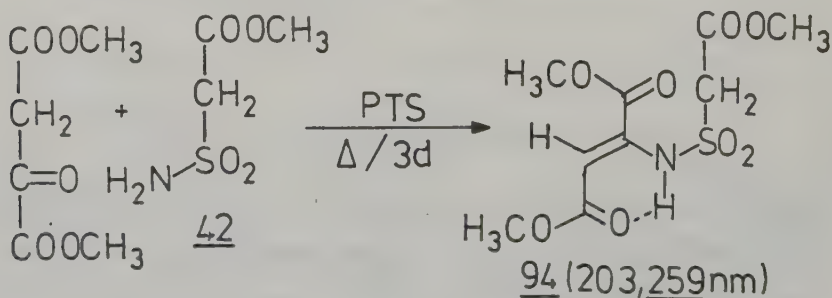


6. 2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid 96 und Derivate

Nach dem oben Gesagten war das β -Alkyliden-propansultam 96 durch Wittig-Olefinierung nicht zu erhalten. Die Synthese dieser Verbindung gelang jedoch auf anderem Wege.

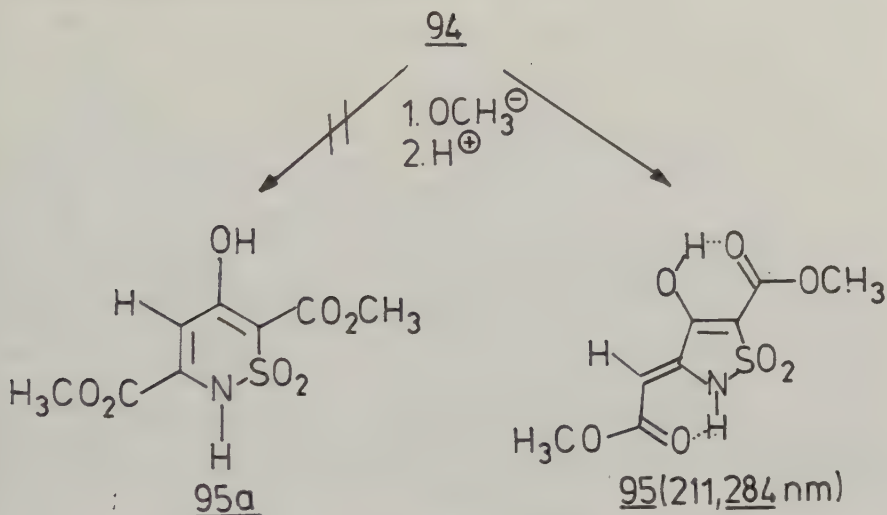
6.1. Synthese

Aus Vorarbeiten von V. Lomitzky ⁶⁾ weiß man, daß primäre Methansulfonamide mit β -Ketocarbonsäuren-bzw. -estern am Wasserabscheider zu Sulfonyl-enamiden kondensieren. Aus Sulfamoylessigester und Oxalessigester entsteht das Ensulfonamid 94, das infolge H-Brückenbindung wahrscheinlich Z-konfiguriert vorliegt. Für ähnliche Verbindungen liegen Literaturangaben vor ⁴³⁾.



Bei der Einwirkung von Natriummethylat auf 94 erfolgt Dieckmann-kondensation zum schwerlöslichen Dinatriumsalz von 95. Daraus läßt sich mit stark saurem Kationenaustauscher 95 in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Zwar ist grundsätzlich auch Cyclisierung zu 95a, dem zu 95 isomeren 6-Ringsultam möglich, die Folgereaktionen (S. 67 ff.) beweisen jedoch die 5-Ringstruktur.



Wie zu erwarten sind im IR-Spektrum von 95 (Abb. 25) die Carbonylabsorptionen der an der Konjugation beteiligten, H-chelierten Estergruppen zu kleineren Wellenzahlen (1680 cm^{-1}) verschoben. Die Valenzschwingungen der beiden konjugierten Doppelbindungen, wobei als Charakteristikum die Bande mit der tieferen Frequenz intensiver ist, absorbieren bei 1635 und 1615 cm^{-1} .

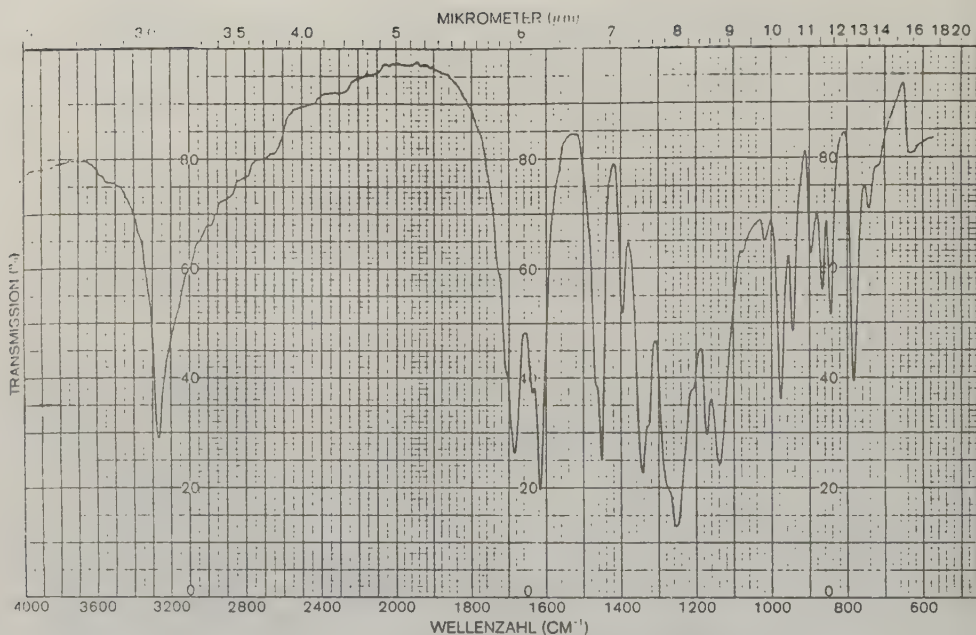
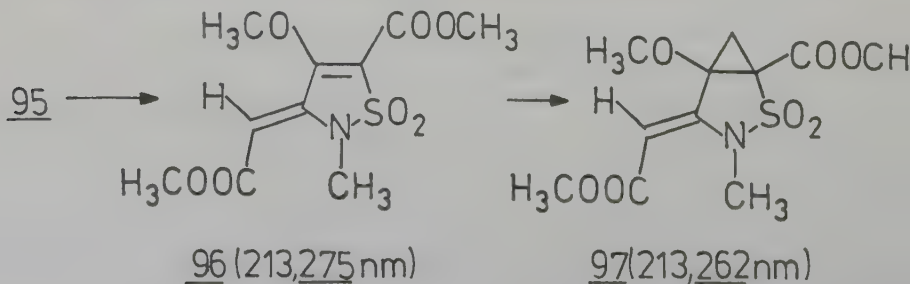


Abb. 25: IR-Spektrum von 95 in KBr

Aufgrund dieser Beobachtungen dürfte es sich bei 95 um das Z-Isomere handeln, welches zudem vollkommen enolisiert vorliegt.

95 verhält sich bei der Methylierung mit Diazomethan analog den Isothiazolonen 46 und 58. Auch hier werden beide acide Gruppen alkyliert. Man isoliert Verbindung 96. Selektive O- bzw. N-Methylierung läßt sich nicht erreichen. Bei Überschuß an Diazomethan erhält man das Cyclopropan 97.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 96 (Abb. 26) werden vier Singulettts jeweils mit der Intensität von 3 H registriert, die sich folgendermaßen zuordnen lassen:

die N-Methylprotonen absorbieren durch den Anisotropieeffekt der benachbarten Carbonylgruppe leicht tieffeldverschoben bei $\delta = 3.37$ ppm ⁶⁾. Die Signale bei $\delta = 3.77$ und $\delta = 3.97$ ppm entstammen den Estermethylgruppen. Die Methoxylgruppe in 4-Stellung erscheint bei $\delta = 4.33$ ppm.

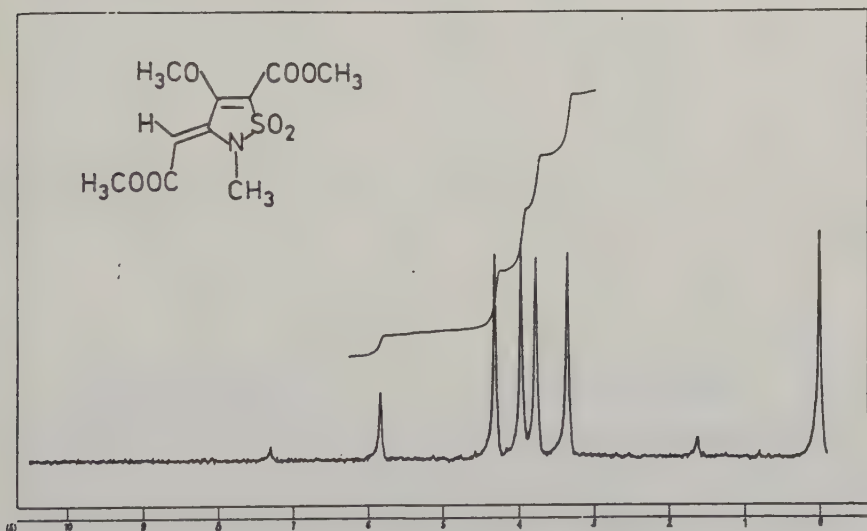
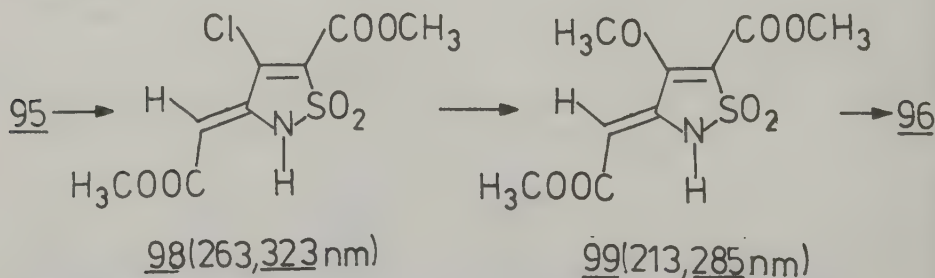


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von 96 (CDCl_3)

Auffällig ist, daß das Vinylproton bei $\delta = 5.83$ ppm mit D_2O durch Deuterium ausgetauscht wird. Dies wurde allerdings nur in Lösungsmitteln wie d_6 -DMSO und d_7 -DMF beobachtet, in denen sich D_2O löst. Der Austausch weist auf die große Additionsfähigkeit der exocyclischen Doppelbindung hin.

Offenbar bleibt bei der Diazomethanmethylierung von 95 die Z-Konfiguration erhalten. Dies läßt sich daraus schließen, daß man bei Einstrahlung eines Sekundärfeldes im Frequenzbereich der N-Methylprotonen keinen NOE-Effekt beobachtet.

Nicht nur mit Diazomethan, sondern auch bei der Methylierung mit Methyljodid oder Dimethylsulfat tritt stets Dialkylierung zu 96 ein. Man kann jedoch selektiv den O-Methylether 99 herstellen, wenn man zunächst mit Phosphorylchlorid das vinyloge Säurechlorid 98 herstellt und dieses mit Natriummethylat umsetzt. Dieses Verfahren wurde bereits bei der O-Methylierung von 78 angewandt.



Da durch Chlorierung bzw. Methoxylierung in Position 4 die H-Brückenbindung in 4,5-Stellung aufgehoben wird, tritt die Carbonylab-sorption dieser Estergruppe im IR-Spektrum wieder im Normalbereich, z.B. bei 98 (Abb. 27) bei 1735 cm^{-1} , auf. Der exocyclische Ester absorbiert wegen H-Chelierung unverändert bei 1680 cm^{-1} .

Bei der UV-Absorption wird beim Übergang von 94 zum Chlorid 98 eine starke bathochrome Verschiebung der Maxima beobachtet; beim Ether 99 jedoch hat das Hauptmaximum fast die gleiche Lage wie beim Enol 95.

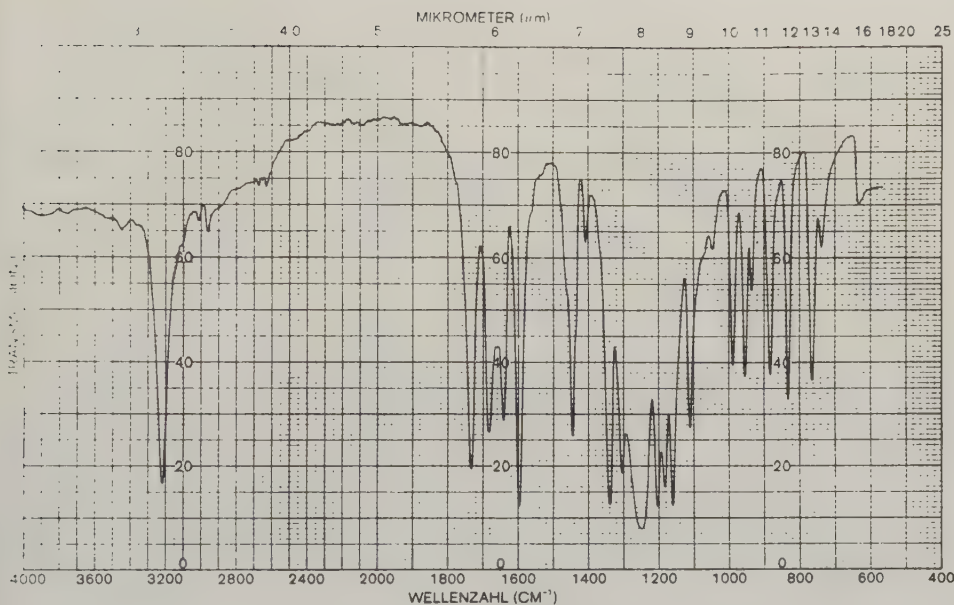


Abb. 27: IR-Spektrum von 98 in KBr

98 und 99 müssen ebenfalls Z-Konfiguration besitzen. Dies ergibt sich aus der Lage der Vinylprotonen in den ^1H -NMR-Spektren, z.B. von 99 (Abb. 28). Man beobachtet auch hier Deuteriumaustausch mit D_2O . Ferner wird 99 mit Diazomethan zu Verbindung 96 methyliert, der ebenfalls Z-Konfiguration zukommt.

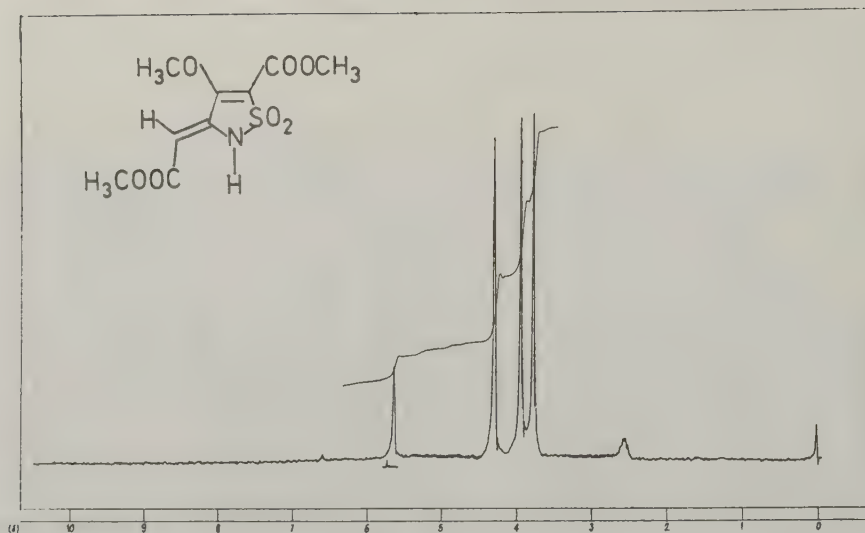


Abb. 28: ^1H -NMR-Spektrum von 99 (d_6 -DMSO)

Der aufgezeigte Herstellungsweg eröffnet Zugang zu den Enolethern von N-unsubstituierten γ -Alkyliden-propansultamen, deren Darstellung bislang nicht möglich war.

6.2. Seitenkettenbromierung von 96

Die Enolether von γ -Alkyliden-propansultamen addieren wie ihre strukturverwandten Tetramsäuren unterbromige Säure an die exocyclische Doppelbindung. 96 reagiert mit N-Bromsuccinimid in Aceton/Wasser zum Bromhydrin 100, das nach den Integralen im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 29) zu urteilen, als Diastereomerenmisch im Verhältnis 4:1 vorliegt.

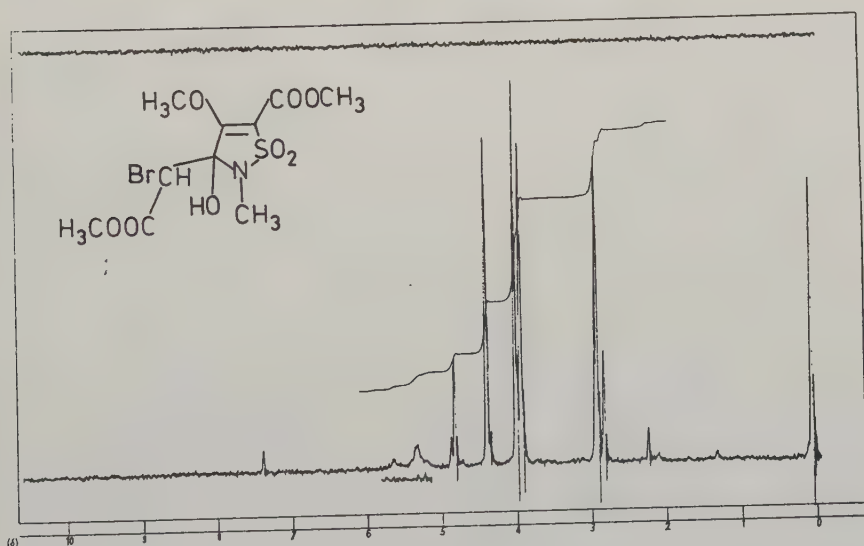
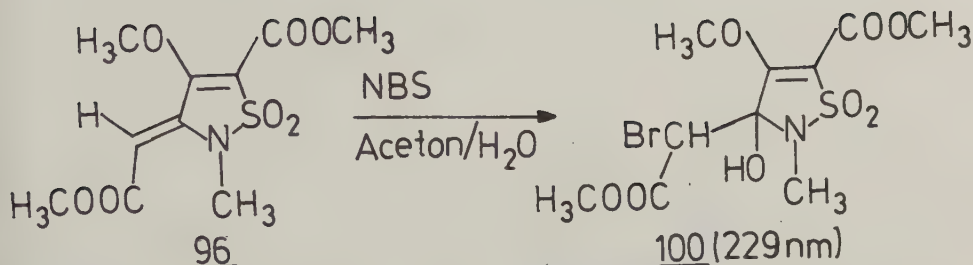
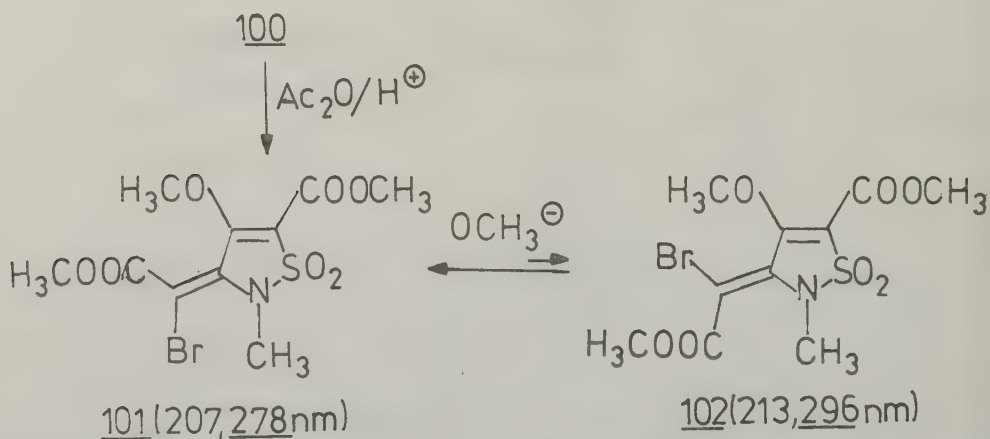


Abb. 29: ^1H -NMR-Spektrum von 100 (CDCl_3)

Durch Dehydratisierung mit konz. Schwefelsäure in Acetanhydrid erhält man das seitenkettenbromierte Alkyliden-propansultam 101 als sterisch einheitliche Verbindung.

Für die Konfigurationsbestimmung ist von Interesse, daß nach mehrtägigem Rühren von 101 mit Natriummethylat/Methanol das Ste-

reoisomerengemisch erhalten wird, kenntlich an der Verdopplung der NMR-Signale. Zwar entsteht das neue Isomere 102 nur zu etwa 5%, es kann aber säulenchromatographisch abgetrennt werden.



Die Konfigurationszuordnung von 101 und 102 läßt sich durch Vergleich der beiden ^1H -NMR-Spektren treffen:

Wie man von früheren Untersuchungen an seitenkettenbromierten Alkyliden-tetraramsäureenoletthern weiß, bewirkt Brom eine paramagnetische Verschiebung der Signale benachbarter N-Methyl- bzw. Methoxylprotonen. Da im ^1H -NMR-Spektrum von 101 (Abb. 30) die N-Methylprotonen gegenüber 102 (Abb. 31) um 0.35 ppm tieffeldverschoben erscheinen, müßte es sich um das Z-Isomere handeln. Dem entspricht, daß im Spektrum von 102 das Methoxylsignal um 0.13 ppm tieffeldverschoben im Vergleich zu 101 erscheint, wie es für das E-Isomere zu erwarten ist.

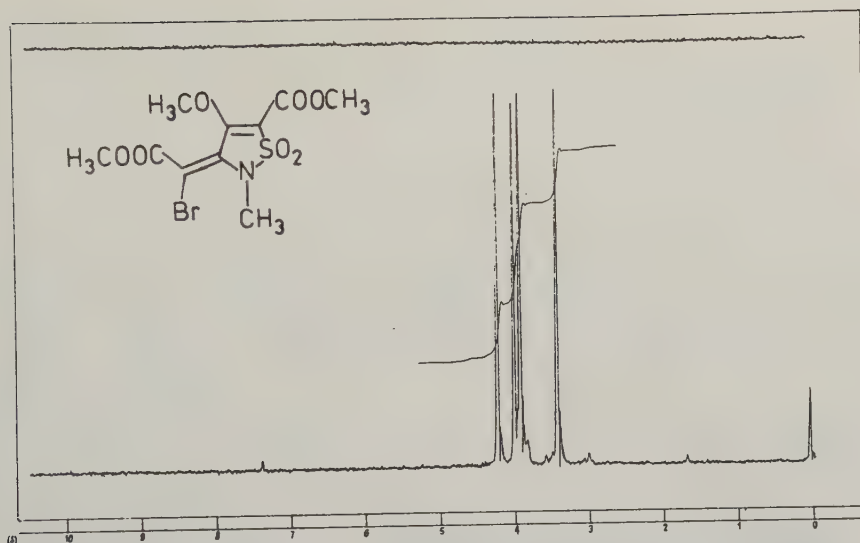


Abb. 30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **101** (CDCl_3)

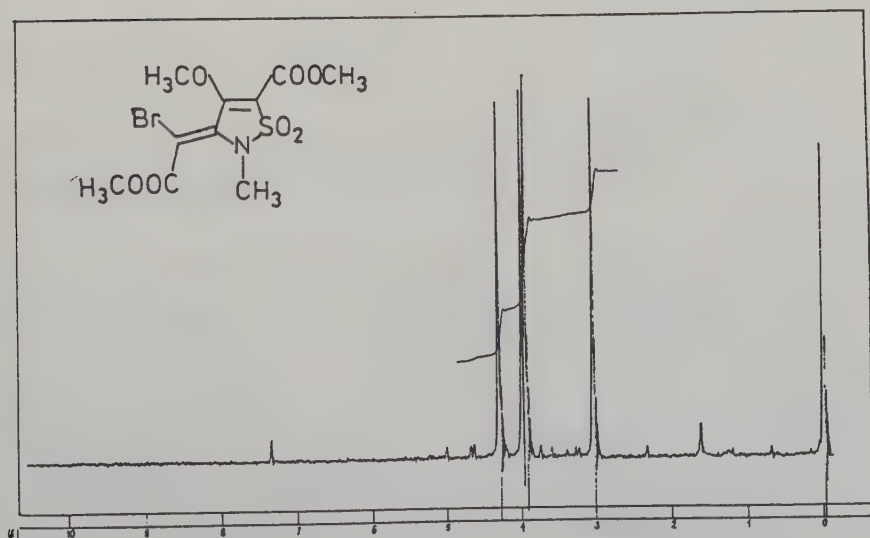


Abb. 31: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **102** (CDCl_3)

Das Überwiegen der Z-Verbindung ist aufgrund der Raumbeanspruchung durch das Brom auch zu erwarten. Bei den erwähnten seitenkettenbromierten Alkyliden-tetramsäureethern liegen entsprechende Verhältnisse vor.

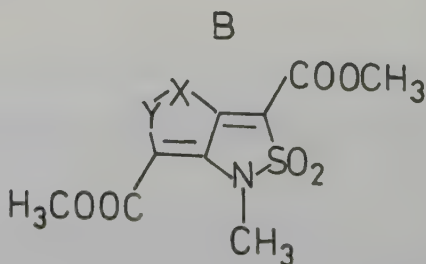
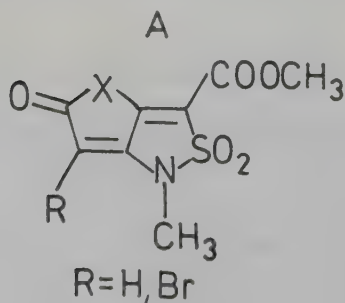
Das Auftreten von cis/trans-Isomeren bei der Bromierung von 96 ist als Beweis für die 5-Ringstruktur von 95 zu werten, da aus 95a kein Isomeres entstehen würde. Ebenso gelänge die nachfolgend beschriebene Herstellung von Bicyclen nicht, wenn 95a an Stelle von 95 vorgelegen hätte.

7. Bicyclen

Eines der Ziele dieser Arbeit war die Darstellung von bicyclischen Isothiazolen. In diesem Zusammenhang war die Ermittlung der Stereochemie von 96 und 101 als Ausgangsverbindungen für die Bicyclensynthese von Bedeutung.

Der erste Schritt der Cyclisierung von 96 müßte die Substitution des reaktiven Enolethers in 4-Stellung durch ein geeignetes Nucleophil sein, die Cyclisierung könnte dann unter Beteiligung der Estergruppe der Seitenkette zu Verbindungen des Typs A führen.

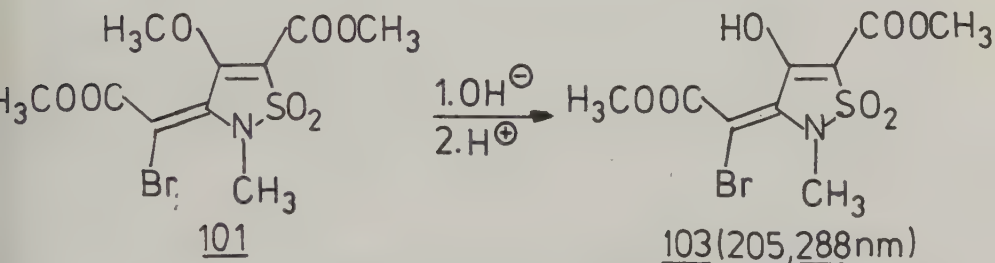
Bei 101 als Ausgangsverbindung wäre als erster Schritt die Substitution des vinylogen Säurebromids möglich, sodaß Verbindungen des Typs B erhalten werden könnten.



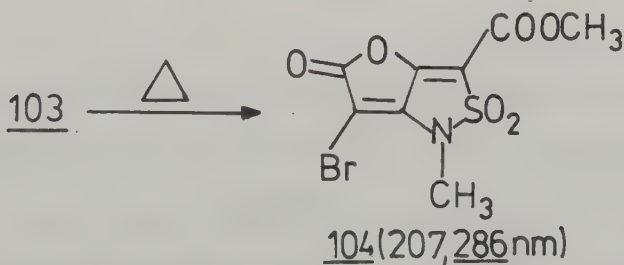
7.1. Bicyclen vom Typ A

Lacton

Während 96 mit Kaliumhydroxid in Methanol kein isolierbares Produkt bildet, tritt bei 101 Hydroxylierung der vinylogenen Estergruppe ein; man isoliert das Enol 103. Dabei bleibt die Z-Konfiguration erhalten, da mit Diazomethan die Ausgangsverbindung zurück erhalten wird.



Beim Schmelzen cyclisiert 103 zum Furo-isothiazol 104.



Im IR-Spektrum von 104 (Abb. 32) erkennt man die ausgeprägte Bande eines Vinyl-lactons, das offenbar aufgrund der Ringspannung bei 1830 cm^{-1} absorbiert.

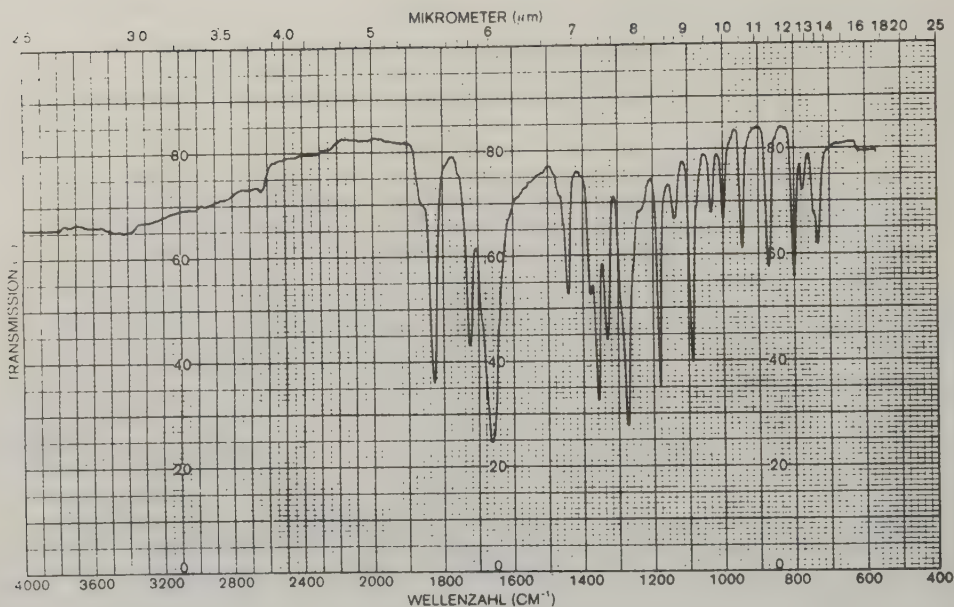


Abb. 32: IR-Spektrum von 104 in KBr

Lactam

Tropft man zu einer methanolischen Lösung von 96 langsam 30%ige Methylaminlösung, so fällt allmählich das Enamin 105 aus, das verständlicherweise schon aus sterischen Gründen nicht spontan cyclisiert. Erst Reaktionsbedingungen, bei denen Isomerisierung erfolgt, z.B. Schwefelsäure in Acetanhydrid, bewirken Ringschluß zum Lactam 106. 101 reagiert aufgrund der Nachbarschaft der Estergruppe spontan zu 107.

der Zunahme der Integration ableiten. Die SH-Gruppe absorbiert bei $\delta = 6.67$ ppm und zeigt D_2O -Austausch.

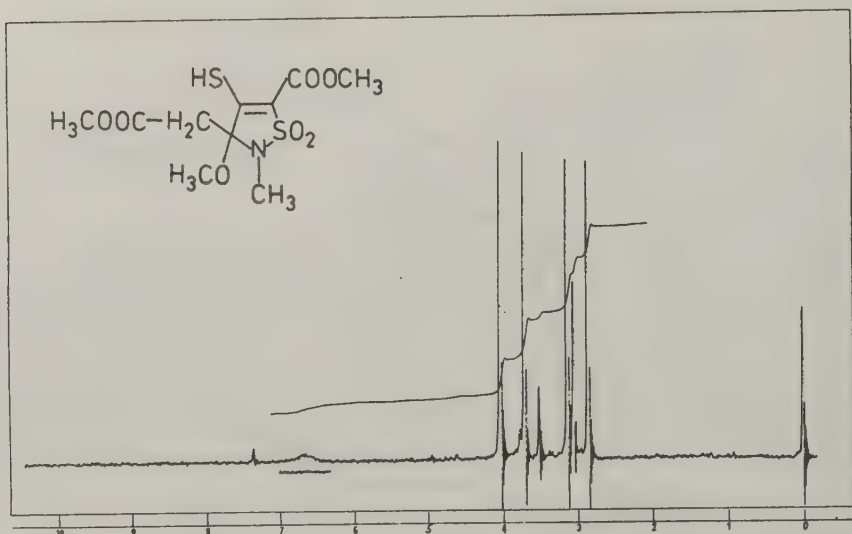
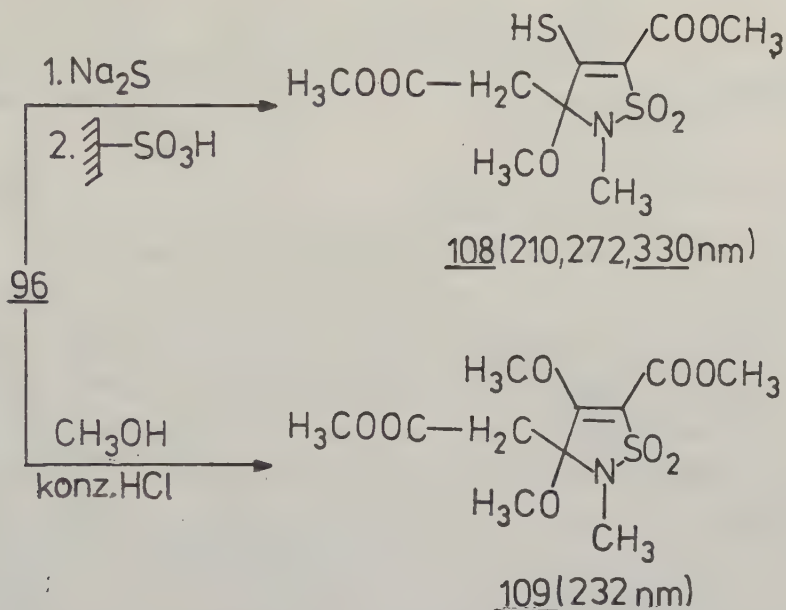


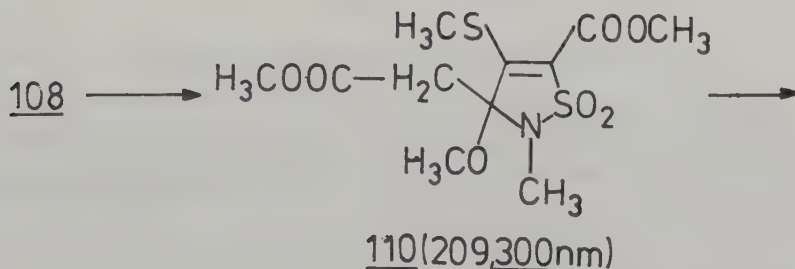
Abb. 33: 1H -NMR-Spektrum von **108** ($CDCl_3$)

Da Alkoholaddition an die exocyclische Doppelbindung von γ -Alkyliden- β -propiolactamen bisher nur unter Säurekatalyse beobachtet worden war.⁶⁾, war es für das Verständnis des Reaktionsverhaltens von **96** von Interesse zu prüfen, ob nicht auch bei der Natriumsulfid-Reaktion die Addition erst beim Ansäuern erfolgt war. Da **96** beim Rühren mit stark saurem Kationenaustauscher bei Raumtemperatur unverändert bleibt und sich erst bei einstündigem Erhitzen mit Methanol/HCl das Addukt **109** bildet, ist es wahrscheinlich, daß die Addition zu **108** durch Alkali katalysiert wird.

Es ergibt sich folgender Reaktionsverlauf:



Die Mercaptoverbindung 108 liefert mit Diazomethan den Thioether 110. Aus diesem läßt sich mit Acetanhydrid/Schwefelsäure Methanol abspalten, wobei 111 erhalten wird. Es liegt, wie das ^1H -NMR-Spektrum beweist, ein Stereoisomerengemisch im Verhältnis Z:E = 4:1 vor.



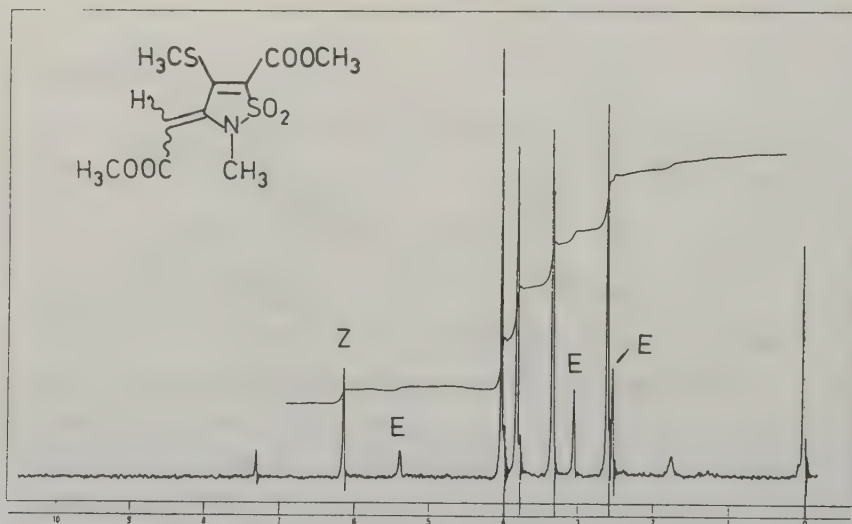
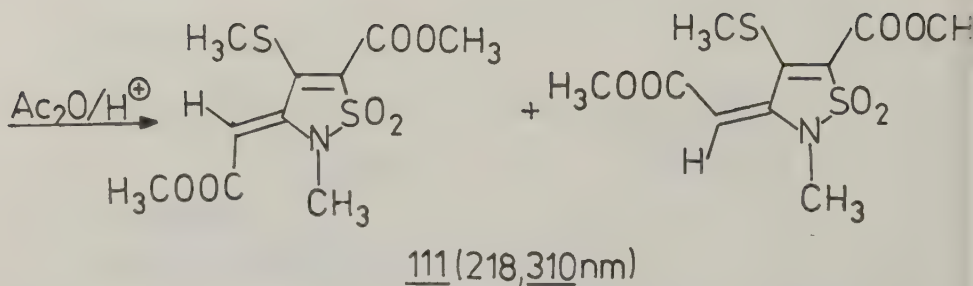
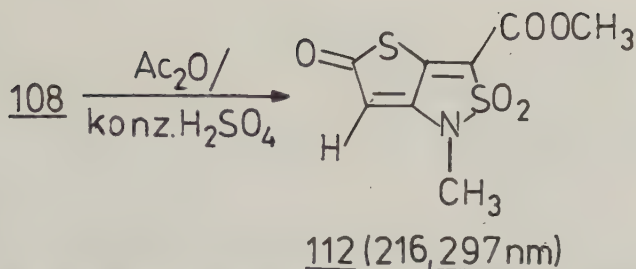
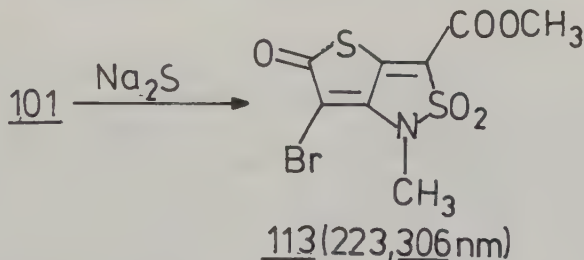


Abb. 34: ¹H-NMR-Spektrum von 111 (CDCl₃)

Läßt man die Mercaptoverbindung 108 mit konz. Schwefelsäure in Acetanhydrid reagieren, so tritt unter Methanolabspaltung Cyclisierung zum Thiolacton 112 ein.



Einfacher als bei 96 ist der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung der Bromverbindung 101 mit methanolischer Natriumsulfid-Lösung. Wichtig ist, daß die Reaktion bei -15°C durchgeführt wird. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand enthält das Thiolacton 113, das direkt, d.h. ohne vorheriges Ansäuern, extrahiert und säulenchromatographisch gereinigt wird. Daß die Isolierung in dieser Weise möglich ist, zeigt, daß der Thiolactonring gegen Basen relativ stabil ist.



Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von 112 (Abb. 35) und 113 (Abb. 36) zeigt sehr deutlich die starke Entschirmung der N-Methylprotonen durch das benachbarte Brom; die Differenz der chemischen Verschiebung beträgt hier 0.3 ppm.

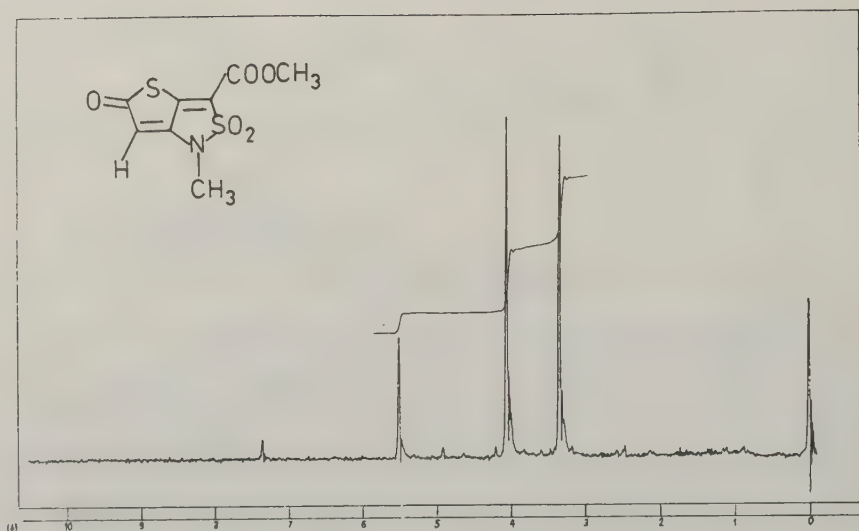


Abb. 35: ¹H-NMR-Spektrum von **112** (CDCl₃)

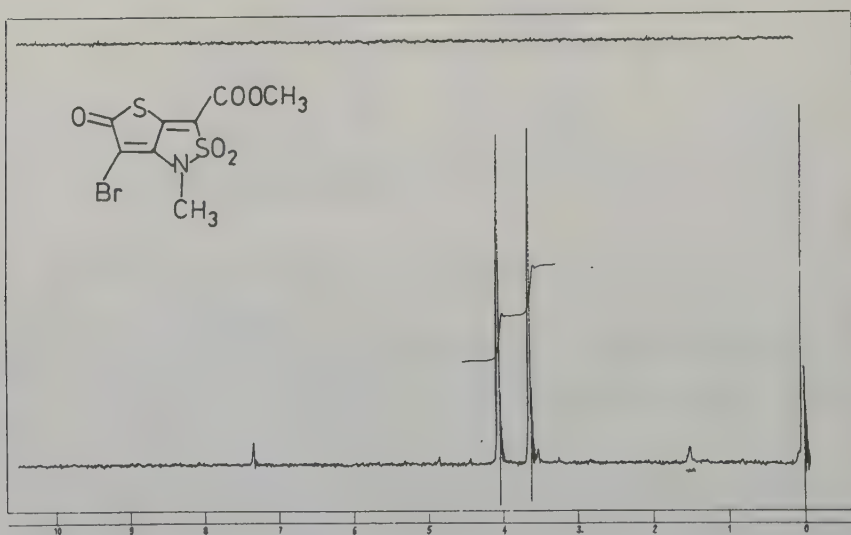


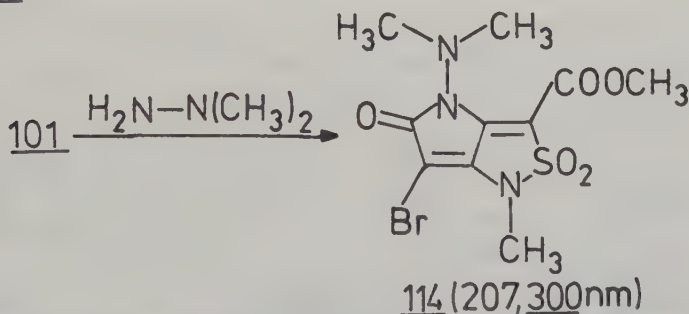
Abb. 36: ¹H-NMR-Spektrum von **113** (CDCl₃)

Die Ergebnisse der bisherigen Umsetzungen von 96 und 101 zusammenfassend, läßt sich feststellen, daß harte und weiche Nucleophile bevorzugt Substitution in 4-Stellung bewirken. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen wurde keine Eromsubstitution bei 101 beobachtet.

Nach der Erstsitution kommt es bei 101 und seinen Derivaten wegen der räumlichen Nachbarschaft der Estergruppe und des raumerfüllenden Bromatoms stets rasch zur Ringbildung, bei 96 und Derivaten erfolgt Cyclisierung erst nach Isomerisierung.

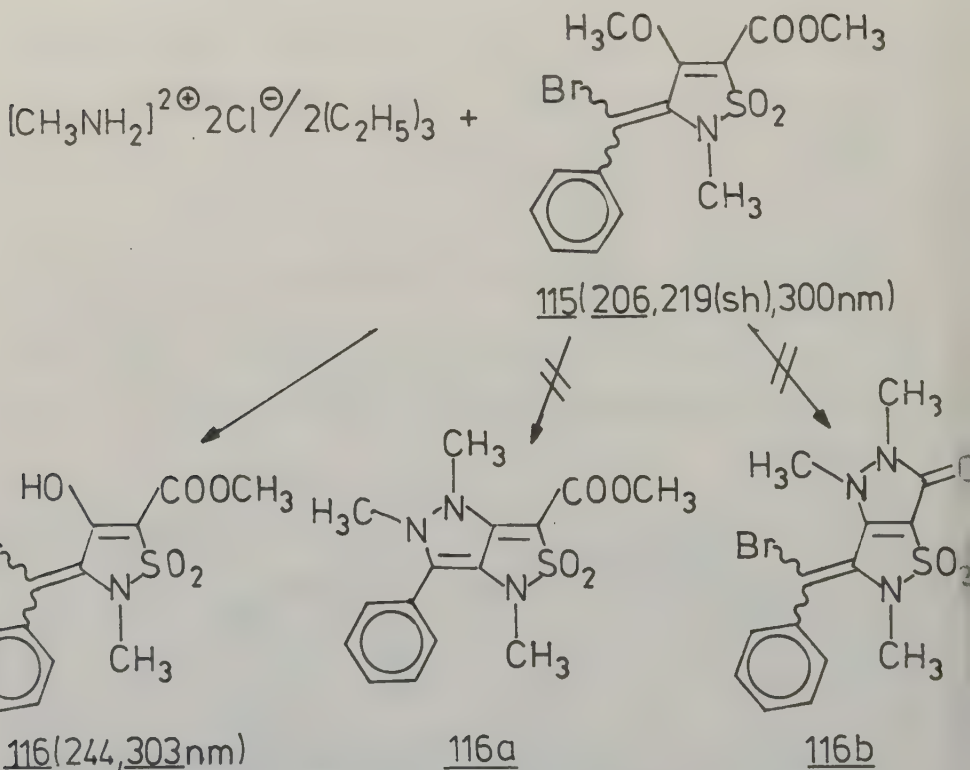
Umsetzungen mit Hydrazin und Hydrazinderivaten

Das Reaktionsverhalten des asym. Dimethylhydrazins gegenüber 101 gleicht demjenigen primärer Amine. Es entsteht sofort der Bicyclus 114.



Nicht vorauszusehen war dagegen, in welcher Weise sym. Dimethylhydrazin als bifunktionelles Nucleophil mit 101 reagieren würde. Um nun die Tendenz zur Ringbildung in 3,4- bzw. 4,5-Position kennenzulernen, setzten wir zunächst die zu 101 analoge Brombenzyliden-Verbindung 115 um. Nach der Erstsitution in 4-Stellung

könnten die Bicyclen 116a oder 116b entstehen. Eine Reaktion ist jedoch erst beim Erhitzen festzustellen. Überraschenderweise isoliert man weder 116a noch 116b, sondern in hohen Ausbeuten als Verseifungsprodukt das Enol 116.

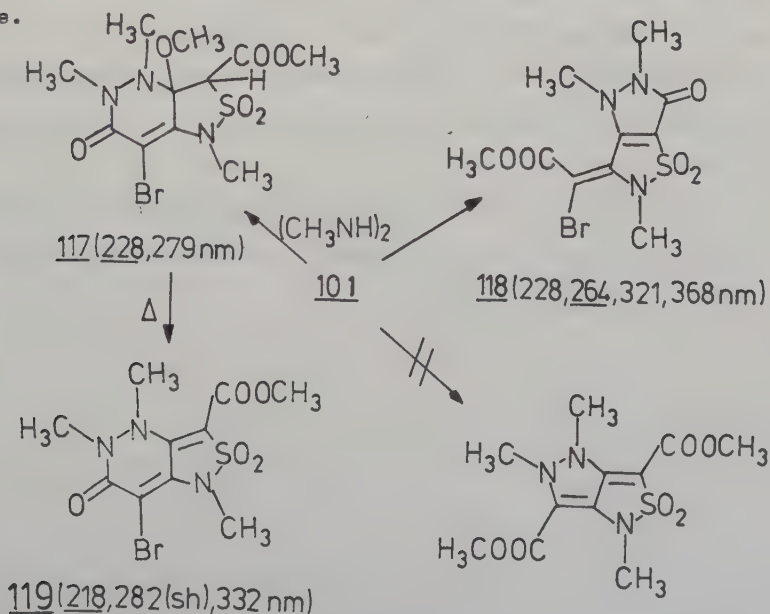


Setzt man 101 analog um, so entstehen zwei bromhaltige Verbindungen, von denen das Hauptprodukt (farblose Kristalle) sich analytisch vom Nebenprodukt (gelbe Nadeln) durch den Mehrgehalt von Methanol unterscheidet.

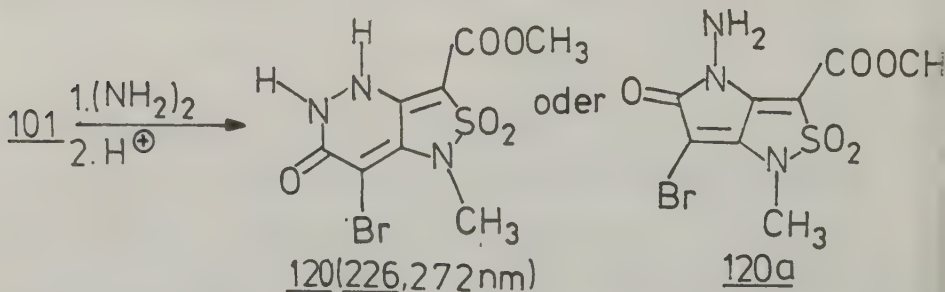
Die naheliegende Annahme, daß das Hauptprodukt nur das Methanoladdukt des Nebenprodukts darstellt, erweist sich als falsch. Bei

der thermischen Methanolabspaltung entsteht vielmehr ein Isomer des Nebenprodukts. Den neuen isomeren Verbindungen könnten die Strukturen 118 und 119 zukommen. Es kann sich nicht um Stereoisomere handeln, da schon die langwelligen UV-Maxima eine Differenz von 34 nm aufweisen.

Leider gestatten die Spektren der beiden Verbindungen keine eindeutige Strukturzuordnung. Ein allgemeiner Gesichtspunkt ist auch, daß die Tendenz zur Anellierung eines 5-Rings in 4,5-Position des Isothiazolins aus Gründen der Ringspannung gering sein dürfte. Bei den analogen Tetramsäurederivaten wurden keine entsprechenden 5/5-gliedrigen Bicyclen erhalten. Daher gehe ich davon aus, daß dem nur in 8%-iger Ausbeute erhaltenen Nebenprodukt die Pyrazolonstruktur 118 zukommt und das Pyridazinon 119 aus dem Hauptprodukt der Reaktion, 117, entsteht. Eine eindeutige Zuordnung wäre z.B. möglich, wenn man statt des Dimethylesters 101 von einem gemischten Diester ausgehen würde oder wenn eine cis-trans-Isomerisierung bei einer der beiden Verbindungen gelänge.



Bei der Umsetzung von 101 mit Hydrazinhydrat entsteht nur eine Verbindung. Nach Massenspektrum und Elementaranalyse wurde Brom nicht substituiert. Da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 37) eine Ester-methylgruppe fehlt, muß es sich ebenfalls um einen Bicyclus handeln. Ringschluß in 4,5-Position ist aus dem oben genannten Grund unwahrscheinlich. Es bleibt allerdings zu klären, ob es sich um das Pyridazinon 120 oder das N-Aminopyrrol 120a handelt.



Letzteres kann aufgrund des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abb. 37) und des UV-Spektrums ausgeschlossen werden. Die 120a ähnlichen Verbindungen 107, 114 und 122 zeigen ein ausgeprägtes UV-Maximum um 300 nm, bei Verbindung 120 liegt das Hauptmaximum bei 226 nm. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 120 (Abb. 37) sind die beiden NH-Protonen magnetisch nicht äquivalent und absorbieren bei $\delta = 6.3$ ppm und $\delta = 13.5$ ppm.

Dem entspricht auch, daß 120 eine dunkelgrüne FeCl_3 -Reaktion zeigt, was zudem als Hinweis darauf gedeutet werden könnte, daß z.T. die Lactimform vorliegt.

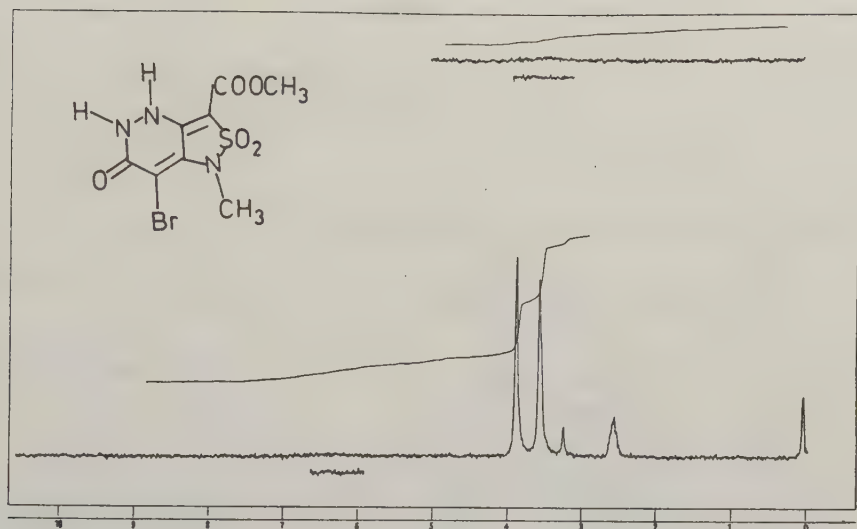
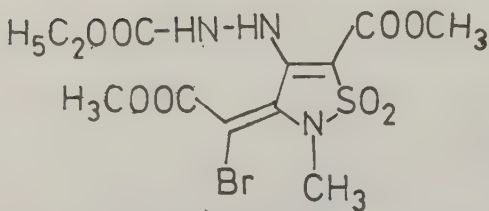
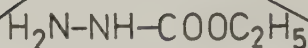


Abb. 37: ^1H -NMR-Spektrum von 120 (d_6 -DMSO)

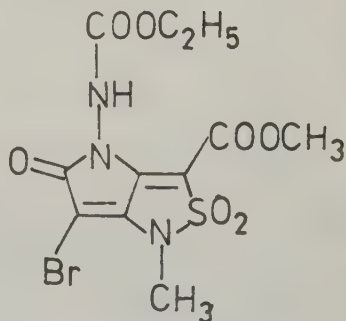
Von Interesse scheint der Versuch, den zu 120 isomeren Bicyclus 120a mit N-Aminopyrrol-Teilstruktur herzustellen.

Dazu wurde 101 mit Hydrazincarbonester umgesetzt. Man isoliert in etwa gleichen Ausbeuten zwei Produkte, das farblose 121 oder 121a und als gelbe Kristalle 122. Die Trennung der Komponenten erfolgt säulenchromatographisch. Bei zunehmender Reaktionsdauer oder beim Erhitzen verschiebt sich das Mengenverhältnis zugunsten von 122.

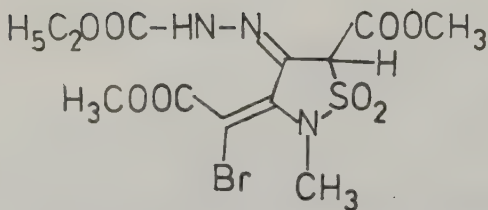
101



121a
oder

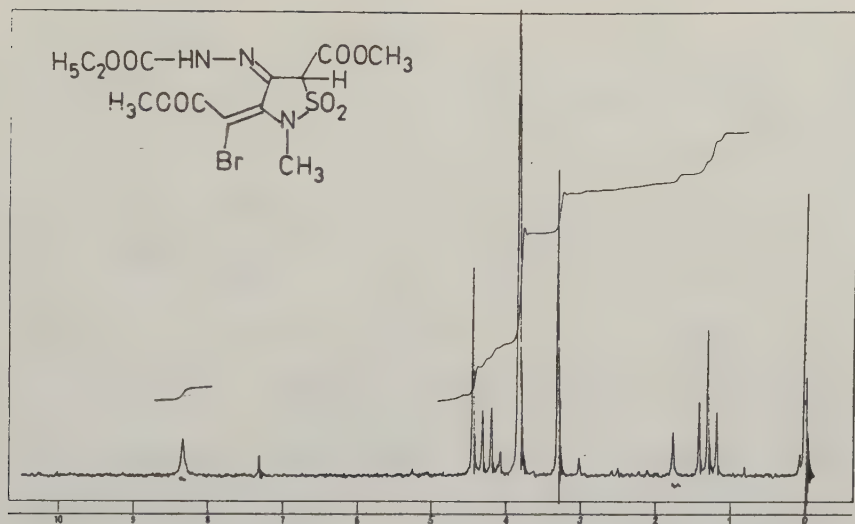


122 (208, 299 nm)



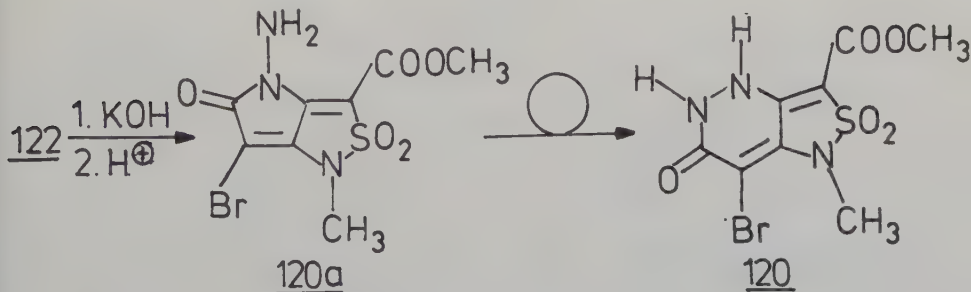
121 (217, 286 nm)

Aus dem Reaktionsverlauf kann man schließen, daß 121 bzw. 121a vermutlich Zwischenprodukt bei der Bildung von 122 ist. Zu klären blieb aber noch, ob das Enhydrazid 121a oder das Hydrazon 121 isoliert wurde. Dies läßt sich mit Hilfe des ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 38) festlegen. Da nur ein durch D_2O -austauschbares NH -Proton ($\delta = 8.32$ ppm) erscheint und ein weiteres H-Atom als typisches Methinproton bei $\delta = 4.47$ ppm absorbiert, dürfte 121 vorliegen. Trotzdem muß angenommen werden, daß Ringschluß nur über das nicht nachweisbare Tautomere 121e erfolgen kann.



; Abb. 38: ^1H -NMR-Spektrum von 121 (CDCl_3)

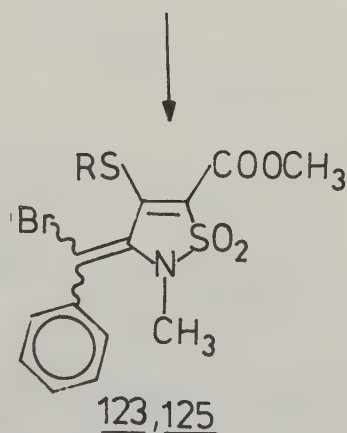
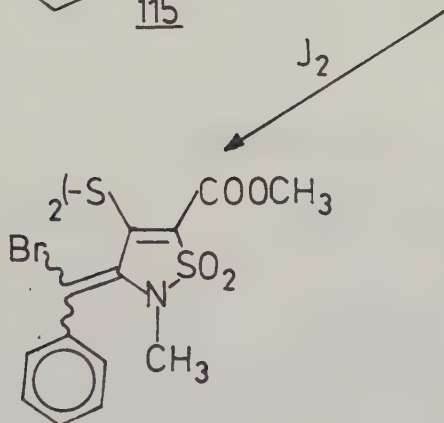
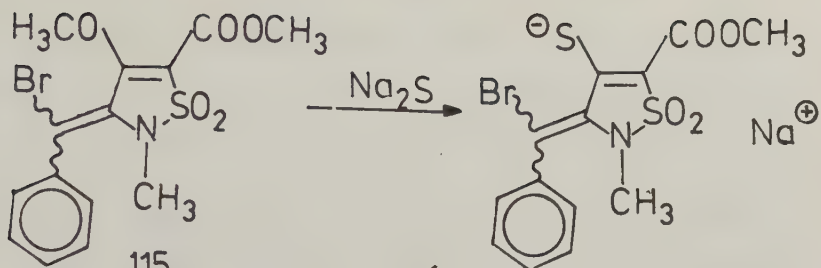
122 sollte sich als Carbaminsäureester mit Lauge verseifen lassen, sodaß man nach dem Ansäuern zu 121a kommen könnte. Zwar läßt sich die selektive Verseifung ohne Schwierigkeit realisieren, jedoch wird schließlich die schon bekannte Verbindung 120 erhalten. Offenbar erfolgt Umlagerung wie sie von N-Amino-maleinimiden zu Pyridazinonen literaturbekannt ist ⁴⁴⁾.



7.2. Eicyclen vom Typ B

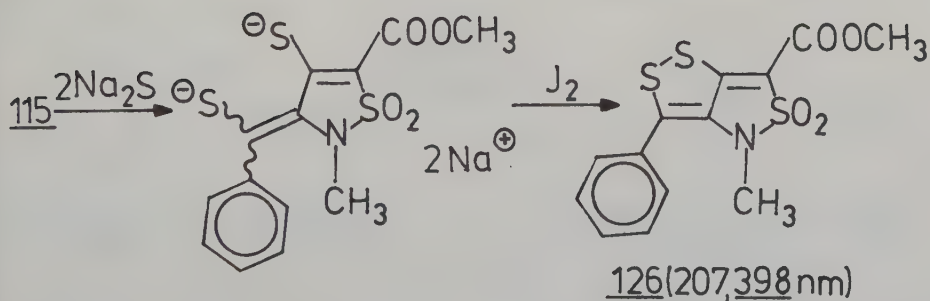
Von den Enolethern seitenkettenbromierter Alkyliden-tetramsäuren ist bekannt, daß sich das Halogenatom gegen weiche Nucleophile, z.B. Sulfid, austauschen läßt. Bei der Umsetzung des analogen Sultams 101 mit Natriumsulfid trat keine Bromsubstitution ein. Es sollte nun untersucht werden, ob nicht doch mit Überschuß eine Zweitsubstitution erreicht werden kann. Wegen der leichteren Zugänglichkeit ging ich zunächst von der zu 101 analogen Brombenzyliden-Verbindung 115 aus. Wird 115 mit äquivalenter Menge Natriumsulfid in Methanol umgesetzt, so isoliert man das Thioenol 123 und daraus durch Oxidation das Disulfid 124 oder mit Diazomethan den Thioether 125. 115 verhält sich analog 101, das vinyloge Säurebromid ist reaktionsträger als der vinyloge Ester.

Beim Erhitzen des Thioenolats von 123 mit Sulfidüberschuß entstehen langsam weitere Produkte, wie sich durch DC nachweisen läßt. Nach anschließender Oxidation läßt sich, allerdings in nur 5%-iger Ausbeute, das 1,2-Dithiolo-iso-thiazol 126 isolieren.

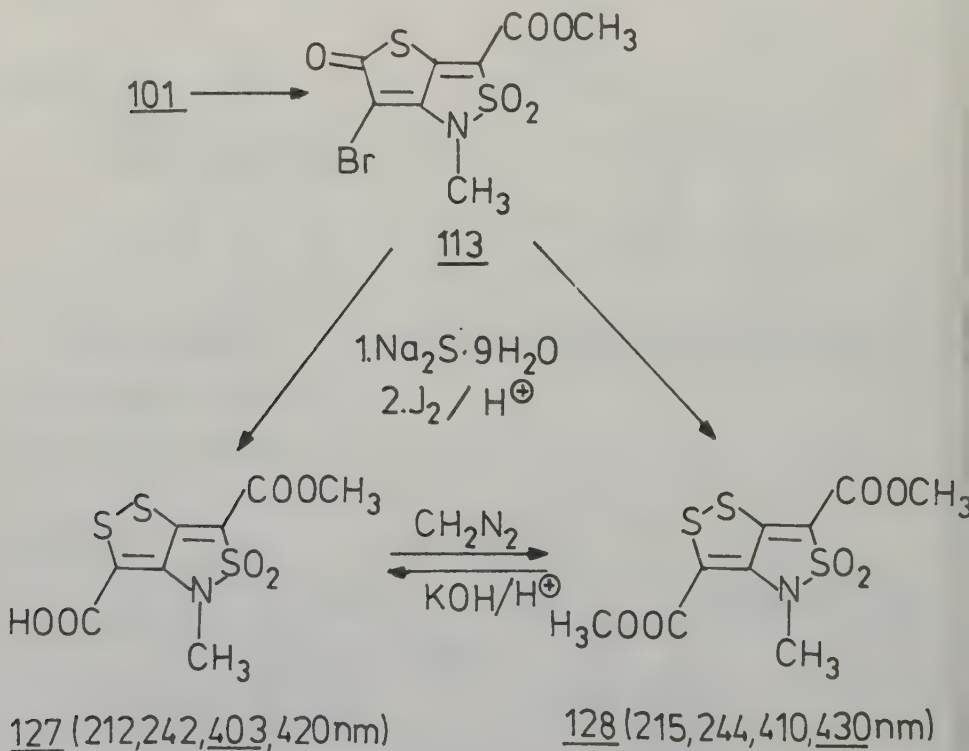


R = H: 123 (206, 323 nm)

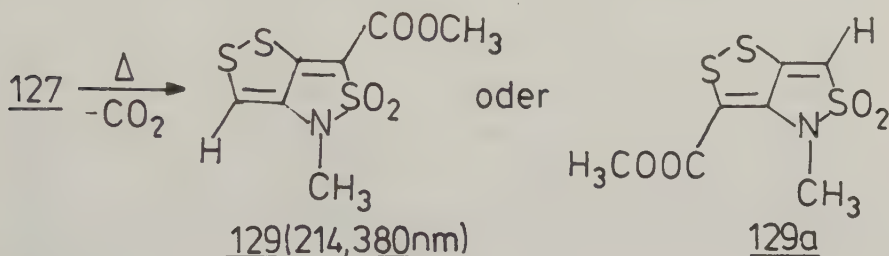
R = CH₃: 125 (207, 273 (sh), 344 nm)



Die Übertragung dieser Reaktion auf 101 erwies sich insofern als einfach, als man von dem relativ glatt entstandenen Thio-lacton 113 ausgehen konnte. Mit Natriumsulfid reagiert 113 rasch weiter. Nach Oxidation erhält man ein Gemisch aus der Carbonsäure 127 und dem Ester 128, jeweils in ca. 10%-iger Ausbeute. 128 kann aus 127 mit Diazomethan erhalten werden, umgekehrt entsteht 127 aus dem Diester 128 mit einem Äquivalent Kaliumhydroxid in Me-
thanol. Hierbei zeigt sich die bemerkenswerte Alkalistabilität des Dithiolsystems.



Daß bei der Estersäure 127 die funktionellen Gruppen die in der Formel angegebene Position einnehmen, läßt sich nachweisen. Beim Erhitzen tritt Decarboxylierung zum Monoester ein. Es könnte sich um 129 oder 129a handeln.



Im ^1H -NMR-Spektrum der neuen Verbindung (Abb. 40) findet man das Signal der N-Methylprotonen bei $\delta = 3.32$ ppm, d.h. um etwa 0.3 ppm hochfeldverschoben im Vergleich zum Diester 128 (Abb. 39). Eine solche Verschiebung ist typisch für den Wegfall des Anisotropieeffekts der benachbarten Estercarbonylgruppe.

Die Abspaltung der Estergruppe im Isothiazolring wäre, wie der Vergleich mit den entsprechenden Alkyliden-sultamen zeigt, nur von geringem Einfluß auf die Lage des N-Methyl-Signals ⁶⁾.

129 ist eine geeignete Ausgangsverbindung zur Herstellung von Analogon des Thiolutins und Aureothricins.

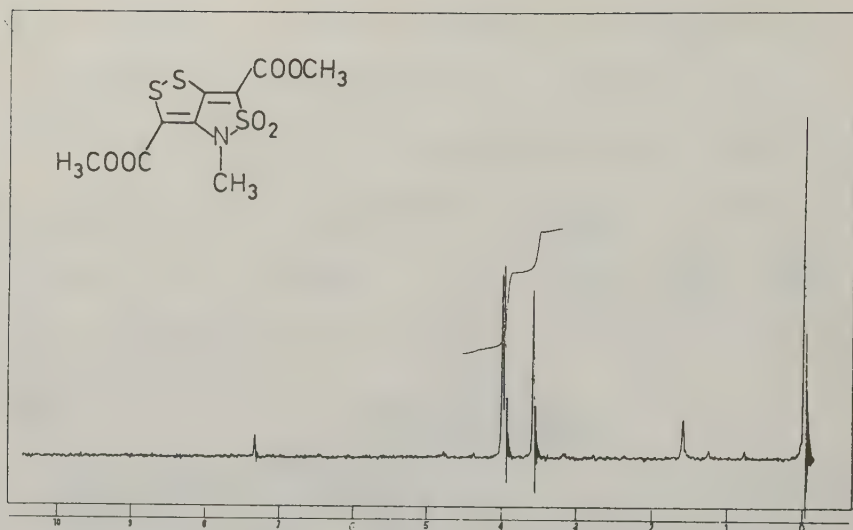


Abb. 39: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 128 (CDCl_3)

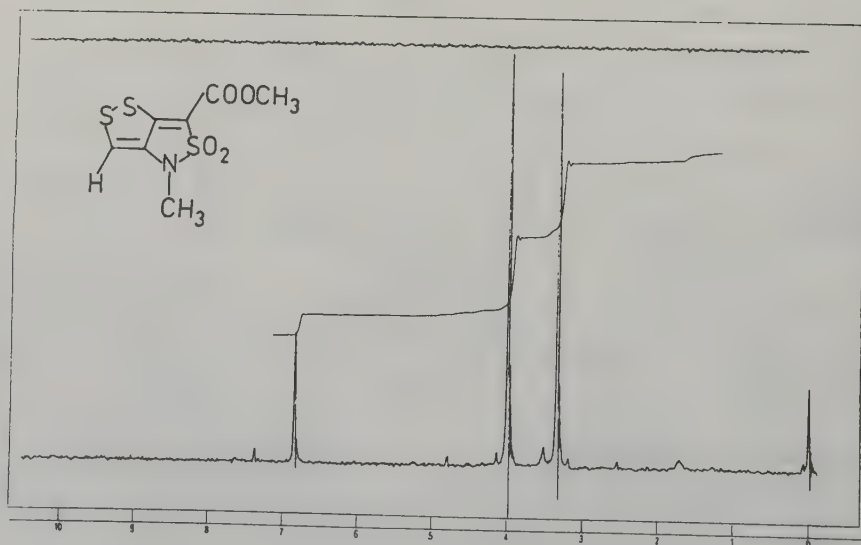
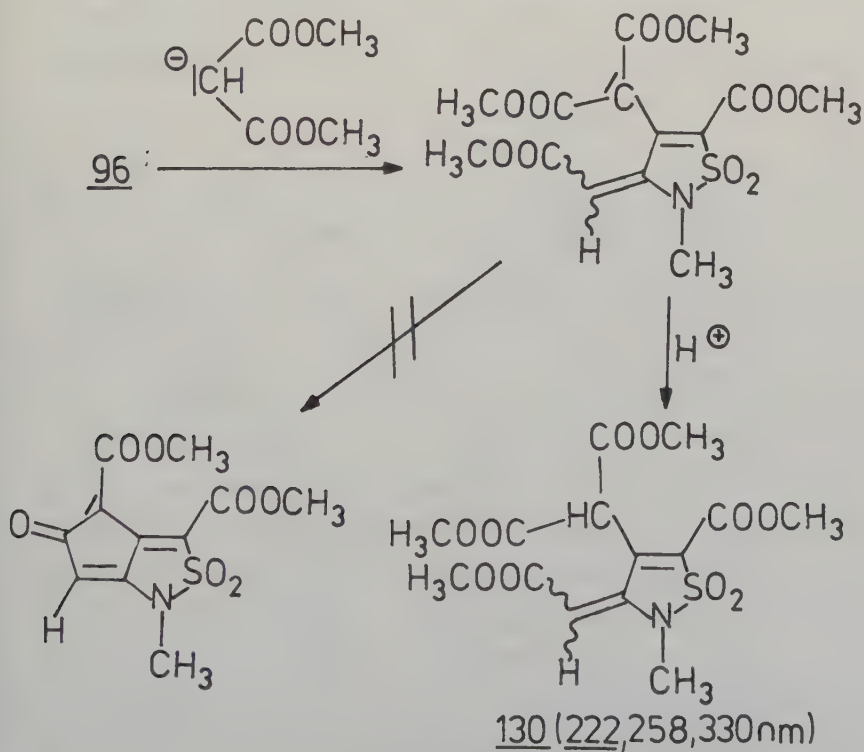


Abb. 40: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 129 (CDCl_3)

7.3. Cyclopenta [c]isothiazol-Derivate

Auch mit Salzen methylenaktiver Verbindungen lassen sich bei 96 und 101 die Methoxylgruppe in 4-Stellung nucleophil substituieren. Aus 96 erhält man nach Zusatz von Malonsäuredimethylester/Natriummethylat das tiefrote Salz von 130 und daraus 130 als beigefarbene Verbindung. Weiterreaktion im Sinne einer Dieckmann-Kondensation mit der Estercarbonylgruppe der Seitenkette findet offenbar nicht statt. Das ist auch nicht überraschend, da bei der Esterkondensation die Bildung eines mesomeriestabilisierten Anions angestrebt wird.



Unerwarteterweise verläuft aber die Umsetzung von Malonester mit der Bromverbindung 101, unter gleichen Reaktionsbedingungen wie mit 96, ganz anders. Man erhält in 65%-iger Ausbeute eine Verbindung in Form beigegelber Kristalle, deren Eigenschaften Ähnlichkeit mit dem Cyclopenta[d]pyrrol 10 vermuten lassen. Während eine Lösung von 130 in Methanol schwach gelb gefärbt ist, färbt sie sich bei der neuen Verbindung tiefrot. Die Farbe verstärkt sich auf Zugabe von Lauge und verschwindet beim Ansäuern.

Der Analyse nach kommt die Struktur 131 in Frage. Dies wird durch die Spektren erhärtet. Im IR-Spektrum (Abb. 41) fallen ausgeprägte Carbonylbanden im Bereich zwischen 1760 und 1730 cm^{-1} auf. Zwei Absorptionsbanden bei 1670 cm^{-1} und 1635 cm^{-1} und das UV-Maximum von 315 nm weisen darauf hin, daß das konjugierte System der Ausgangsverbindung noch erhalten ist.

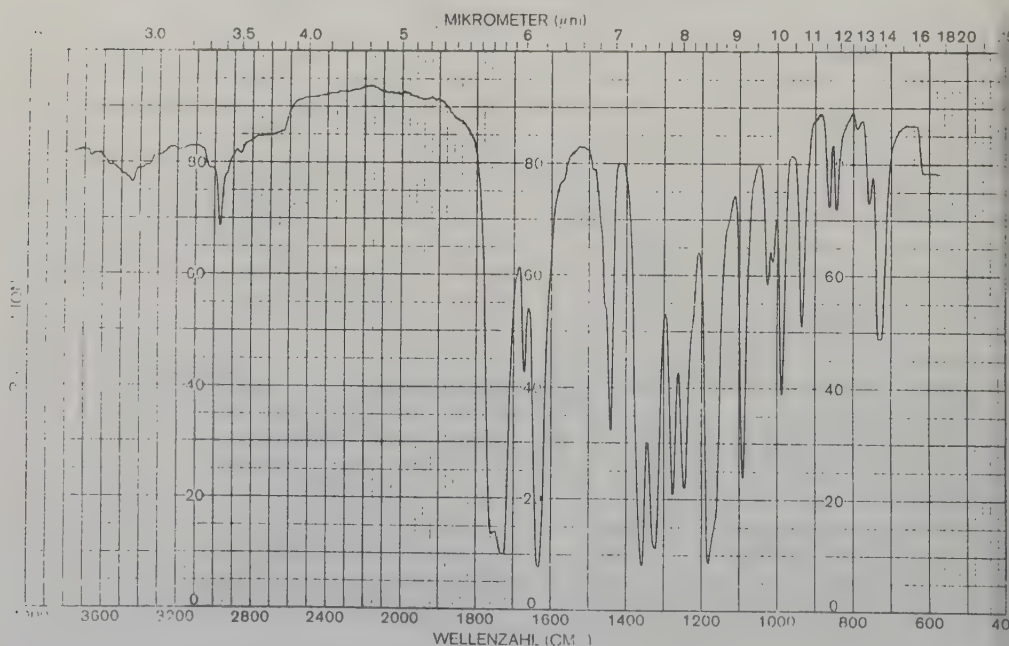


Abb. 41: IR-Spektrum von 131 in KBr

weitere Strukturhinweise liefert das ^1H -NMR-Spektrum von 131 (Abb. 42). zwei Estermethylgruppen absorbieren bei $\delta = 4.02$ bzw. 3.87 ppm und die N-Methylgruppen bei relativ tiefem Feld ($\delta = 3.65$ ppm). Das Singulett eines aciden Methinprotons (D_2O -Austausch) tritt bei $\delta = 4.47$ ppm in Resonanz.

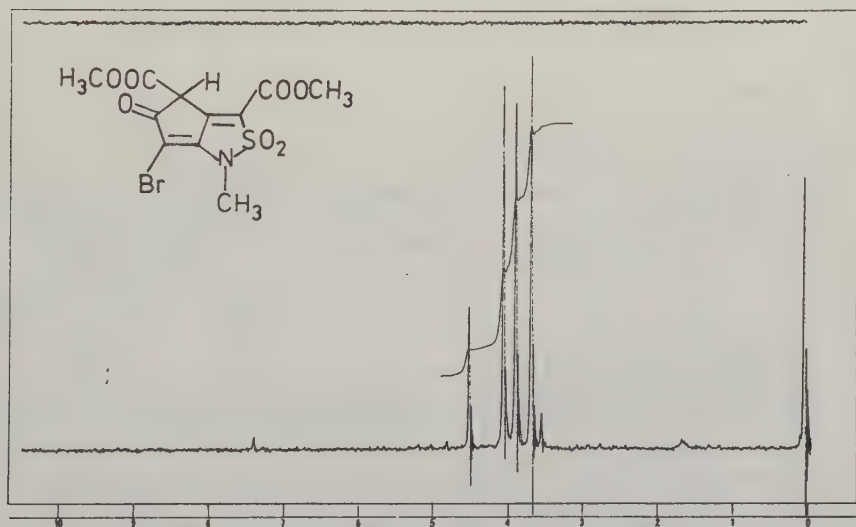
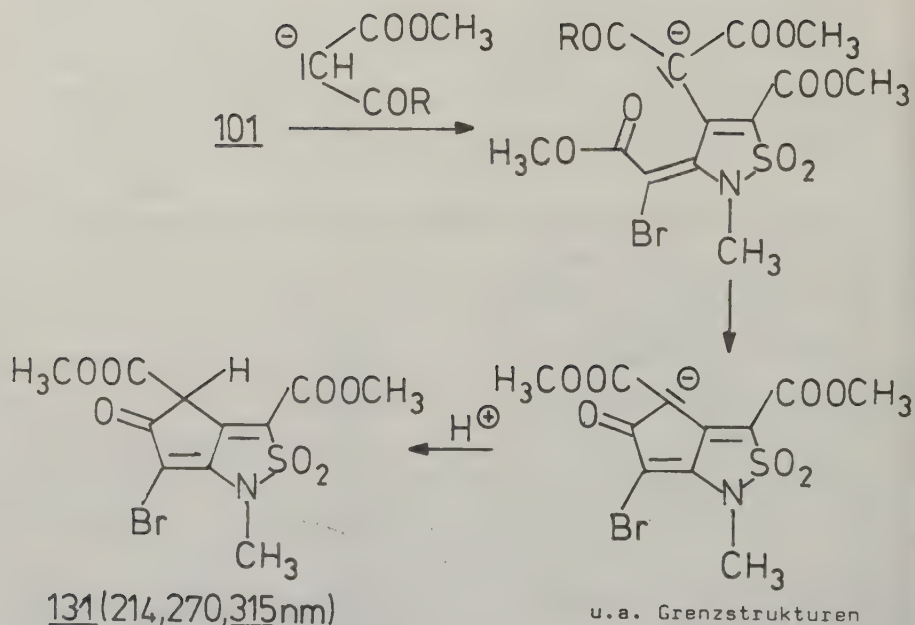


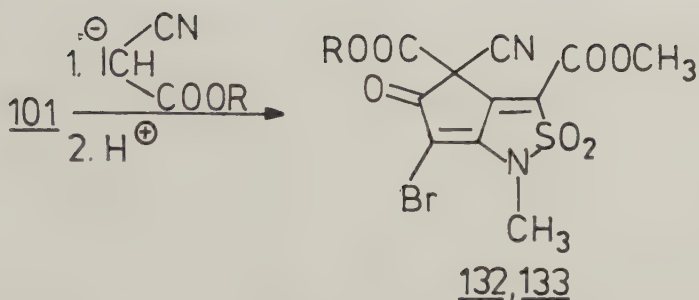
Abb. 42: ^1H -NMR-Spektrum von 131 ($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$)

Im ersten Reaktionsschritt dürfte durch Substitution, analog zu 130, ein mesomeriestabilisiertes Anion entstehen, das als Triacylverbindung einer „Säurespaltung“ unterliegt. Durch Dieckmann-Kondensation könnte das tiefrot gefärbte Salz von 131 entstehen, das durch Ansäuern freigesetzt wird. Möglicherweise findet die Cyclisierung auch erst im Säuren statt.

Da die Reaktion von 101 mit Acetondicarbonester ebenfalls zu 131 führt, läßt sich für die Umsetzung von 101 mit β -Ketoestern allgemein formulieren:



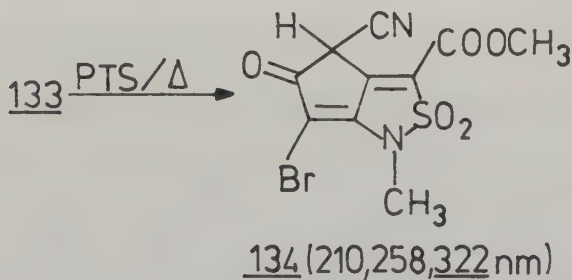
Setzt man 101 mit Cyanessigester als CH-acide Komponente um, so unterbleibt die bei β -Ketoestern beobachtete C-C-Spaltung; man erhält jedoch trotzdem ein cyclisches Reaktionsprodukt 132 bzw. 133. Zu deren Isolierung muß die tiefrot gefärbte, **alkalische** Lösung angesäuert werden. Umgekehrt lösen sie sich in Natriummethylat/Methanol unter intensiver Rotfärbung. Es wäre denkbar, daß teilweise ein Methylataddukt vorliegt, wobei sich die Base an eine der Doppelbindungen addiert haben könnte. Jedoch wäre dann die starke Färbung des Anions nicht verständlich. Wahrscheinlich ist daher die Annahme, daß Alkoholyse der Triacylmethangruppierung erfolgt, sodaß ein farbiges monocyclisches Anion, entsprechend dem von 130, entsteht. In diesem Fall muß man allerdings annehmen, daß die Kondensation zum Bicyclus durch Säure bewirkt wird.



R = CH₃ : 132 (252, 346 nm)

R = t-Butyl: 133 (255, 356 nm)

Der t-Butylester von 133 läßt sich mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol verseifen ⁴⁵⁾, die β -Ketosäure decarboxyliert spontan zu 134, dessen Lösungsverhalten dem von 131 gleicht.



Das ¹H-NMR-Spektrum von 134 (Abb. 43) zeigt die Methinprotonabsorption bei $\delta = 4.6$ ppm als Peak mit verbreiteter Basis.

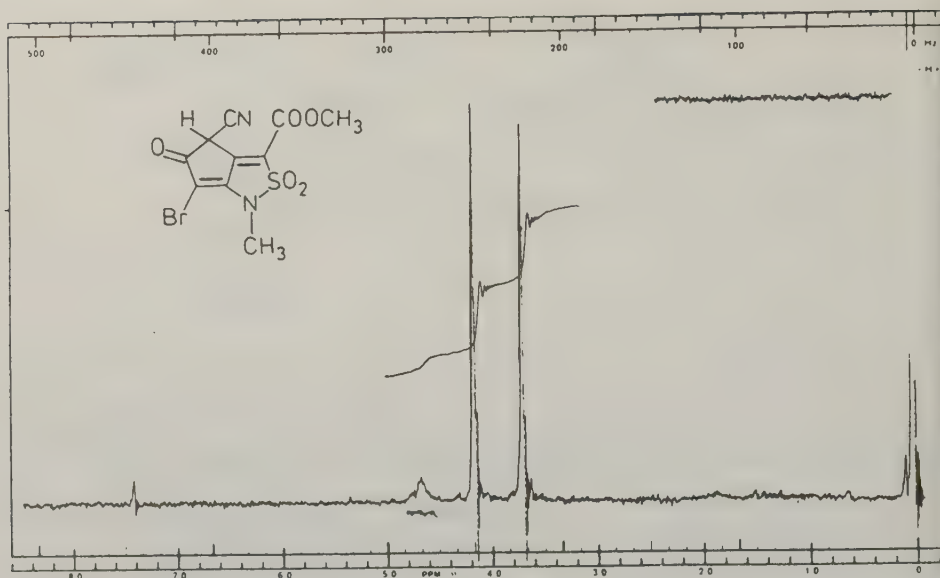


Abb. 43: ^1H -NMR-Spektrum von **134** (CDCl_3)

Obwohl spektrale Hinweise für eine Keto-Enol-Tautomerie fehlen, läßt sich die Enolform mit Diazomethan „fixieren“. Man erhält aus **131** den orangefarbenen Methylether **135**.

Daß O- und keine C-Methylierung stattgefunden hat, ergibt sich aus dem IR-Spektrum, in dem die intensive Ketobande fehlt, und dem ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 44), das nur Signale im Bereich der N- und O-Methylprotonen aufweist.

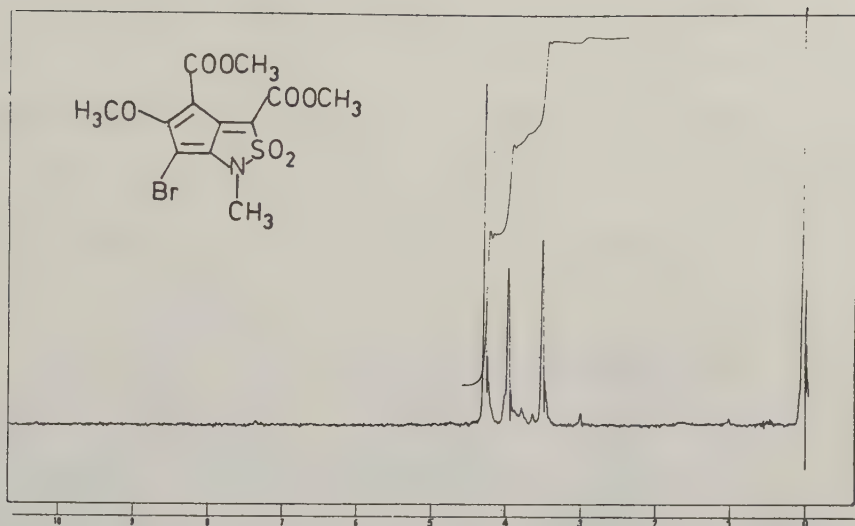
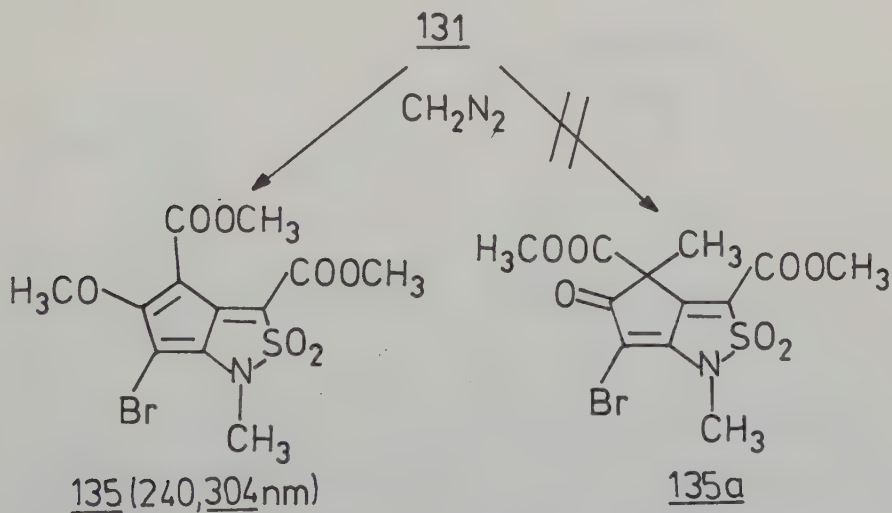


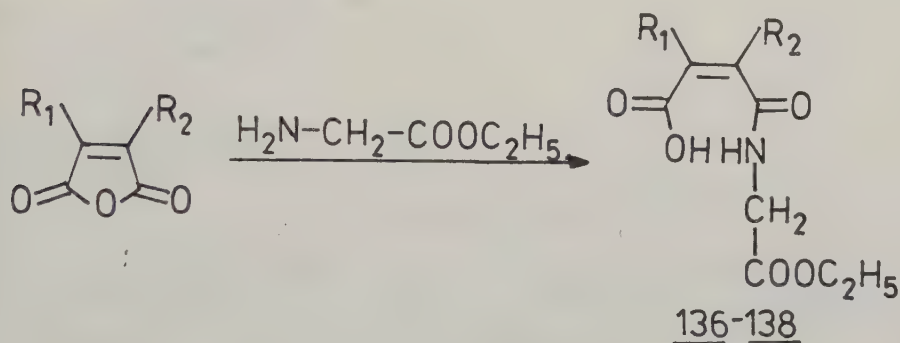
Abb. 44: ^1H -NMR-Spektrum von 135 (CDCl_3)

Dadurch ist Umsetzung zu 135a auszuschließen. Die neue Verbindung besitzt demnach Fulvenstruktur.



Da die benzokondensierten Verbindungen nur beschränkte Variationsmöglichkeiten an funktionellen Gruppen und Substituenten anbieten, erschien es besonders reizvoll, die Übertragbarkeit dieses Verfahrens auf analoge Maleinimide und 3(2H)-Isothiazolon-1,1-dioxide zu überprüfen.

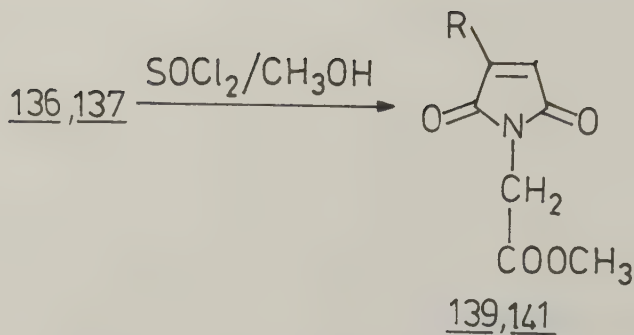
Ausgehend von bekannten Maleinsäureanhydriden ⁵⁰⁾ stellt man durch Reaktion mit frisch destilliertem Glycinester die Maleinsäurederivate 136-138 her.



Tab. 7

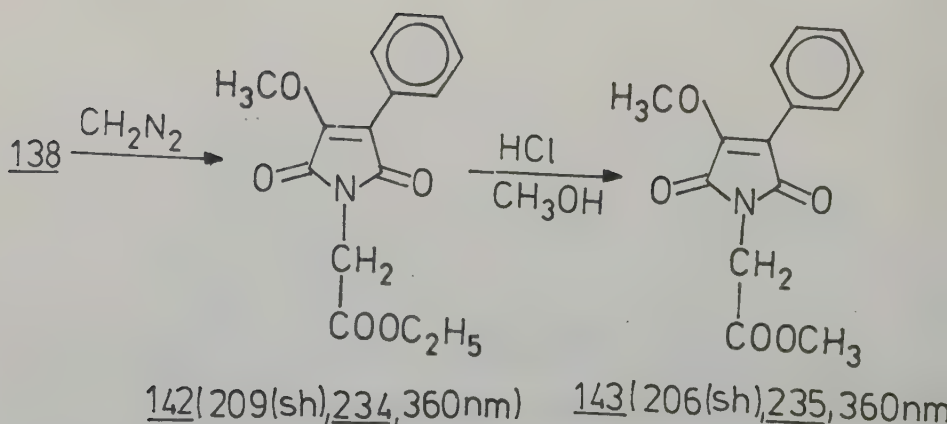
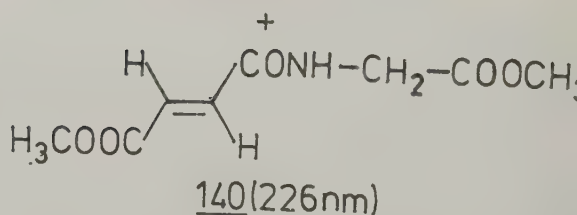
Verbindung	R ₁	R ₂	λ _{max} (nm)
<u>136</u>	H	H	220
<u>137</u>	H	CH ₃	222
<u>138</u>	Ph	OCH ₃	266

137 läßt sich mit Thionylchlorid in Methanol in 60%-iger Ausbeute zu Imid 141 cyclisieren, 136 reagiert unter diesen Bedingungen nur in etwa 10%-iger Ausbeute zu 139, das in Form eines schwer zu reinigenden Öls anfällt. Hauptprodukt ist das durch säurekatalysierte Isomerisierung entstandene Fumarsäurederivat 140. 138 cyclisiert spontan nach Zugabe von Diazomethan zu 142.

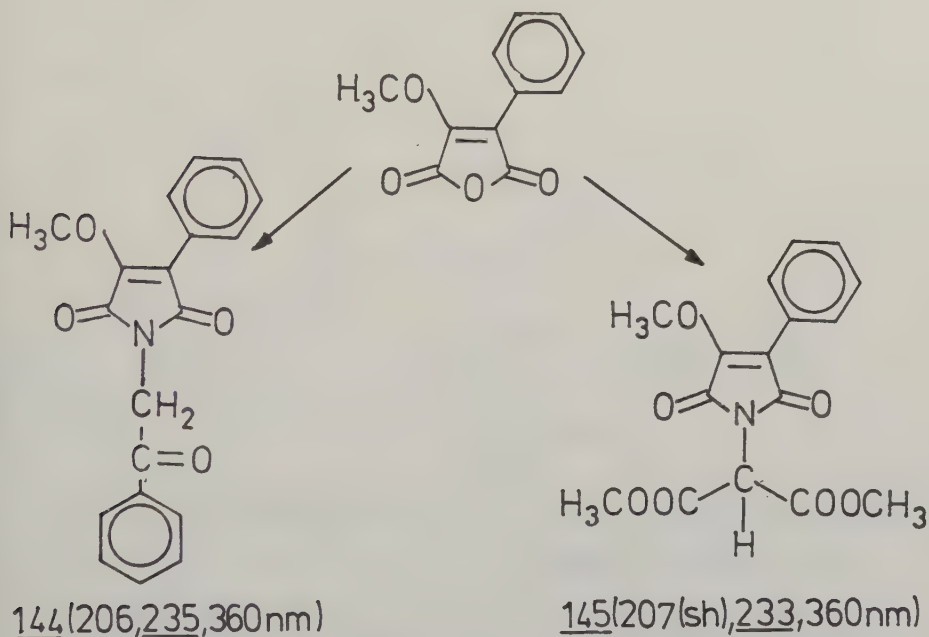


R = H : 139 (227 nm)

R = CH₃ : 140 (230 nm)



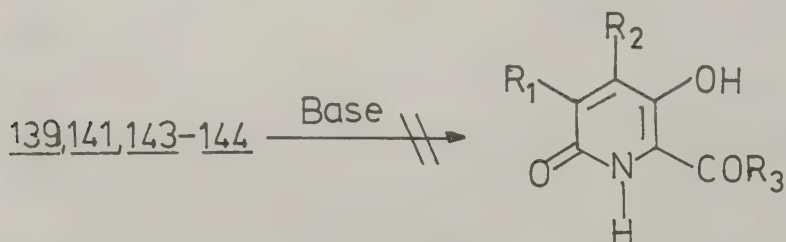
Mit Phenacylamin-hydrochlorid bzw. Aminomalonsäuredimethylester-hydrochlorid unter Triethylaminzusatz und anschließendem Zutropfen etherischer Diazomethanlösung erhält man aus Methoxy-phenyl-maleinsäureanhydrid die Imide 144 und 145.



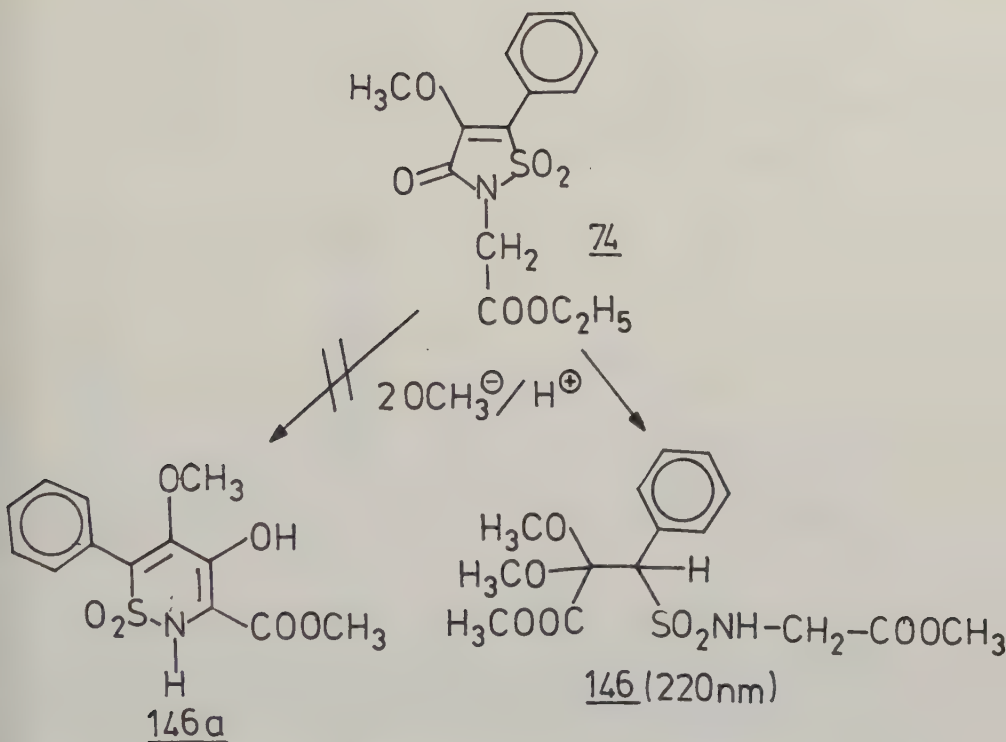
139 und 141 reagieren augenblicklich mit Natriummethylat/Methanol, jedoch lassen sich nur rotbraune, teerige Produkte isolieren. Hinweise auf Ringerweiterung ergaben sich nicht. 143 und 144 werden nach mehrstündigem Erhitzen mit äquivalenter Menge Methylat beim Ansäuern unverändert zurückgewonnen. Erst Überschuß an Base führt zu Ringöffnung, isoliert wird jedoch Methoxy-phenyl-maleinsäureanhydrid.

Die Erklärung liegt auf der Hand. Wie wir aus zahlreichen Publikationen wissen ²³⁻²⁵), addieren sich Nucleophile leicht an die

aktivierte C=C-Bindung von Maleiminiden zu Bernsteinsäurederivaten, wobei zudem Oligo- und Polymerenbildung nachgewiesen werden konnte. Der nucleophile Angriff erfolgt also an der Doppelbindung, die C-C-Bindung wird dadurch frei drehbar. Obwohl 145 stärker acide ist und Salzbildung erfolgt, trat Ringerweiterung nicht ein. Ebenso führten Versuche mit Kalium-t-butylat, aber auch mit Basen wie N-Methylmorpholin, Triethylamin und DBU, die selbst nicht an der Doppelbindung angreifen können, nicht zum Sechsring.



Analog wie mit den Imiden verlief die Umsetzung des Isothiazolons 74 mit zwei Äquivalenten Natriummethylat/Methanol. Es findet Addition an die Doppelbindung und Ringspaltung statt. Nach dem Ansäuern isoliert man das Ketal 146. Die erwünschte Umlagerung zum 1,2-Thiazin-Derivat 146a tritt auch in diesem Fall nicht ein.



Charakteristisch im ^1H -NMR-Spektrum von 146 (Abb. 45) erscheinen das Methinproton bei $\delta = 5.23$ ppm und die Methylenprotonen bei $\delta = 3.85$ ppm, die durch Kopplung mit dem NH-Atom zum Dublett aufspalten ($^2J = 6$ Hz).

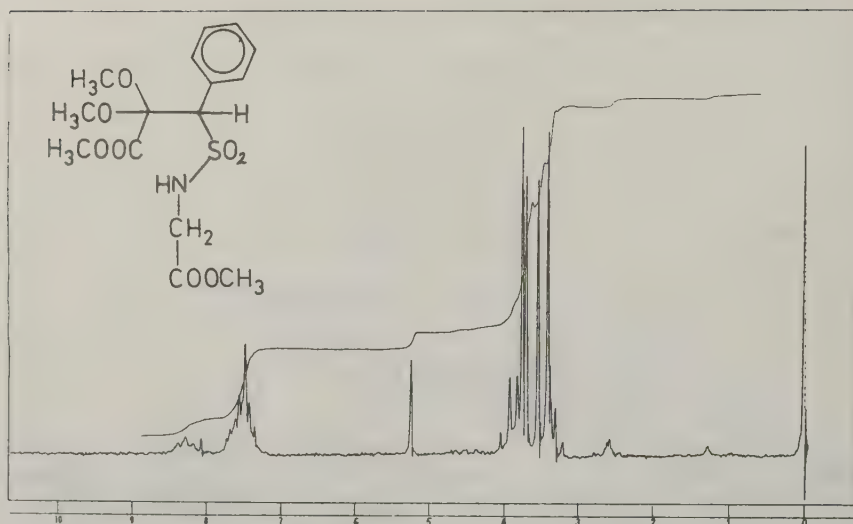
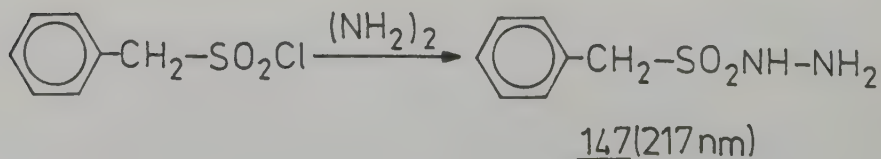


Abb. 45: ¹H-NMR-Spektrum von 146 (CDCl₃/d₆-DMSO)

9. Alkansulfonsäurehydrazide, Herstellung und Eigenschaften

Die problemlose Darstellung von Alkansulfonsäureamiden und deren präparative Anwendungsmöglichkeiten werfen die Frage nach Herstellung und Eigenschaften von Alkansulfonsäurehydraziden auf. So gelang in guten Ausbeuten (75%) die Synthese von Phenylmethansulfonsäurehydrazid 147 aus seinem Säurechlorid.



Das Resonanzsignal des sauren NH-Proton erscheint im ^1H -NMR-Spektrum von 147 (Abb. 46) bei $\delta = 7.92$ ppm, die magnetisch äquivalenten Protonen der NH_2 -Gruppe absorbieren deckungsgleich mit der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 4.4$ ppm. Das Singulett der Intensität 5 bei $\delta = 7.43$ ppm entstammt den aromatischen Protonen.

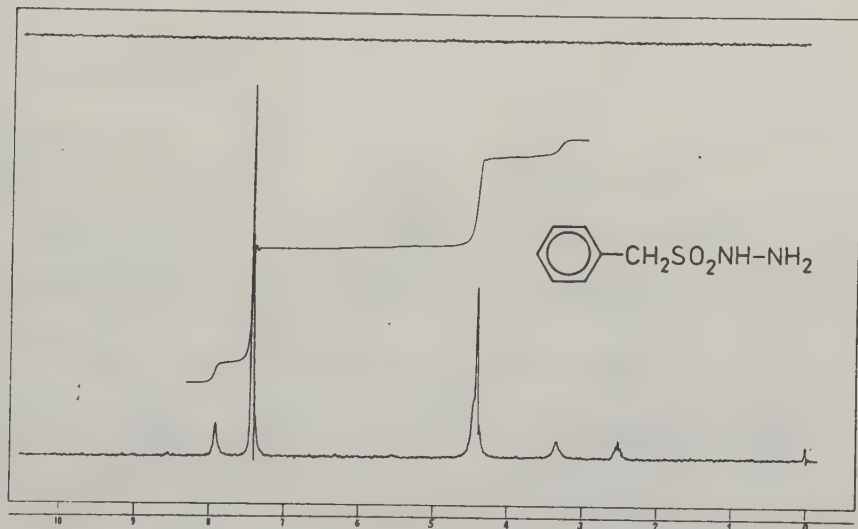
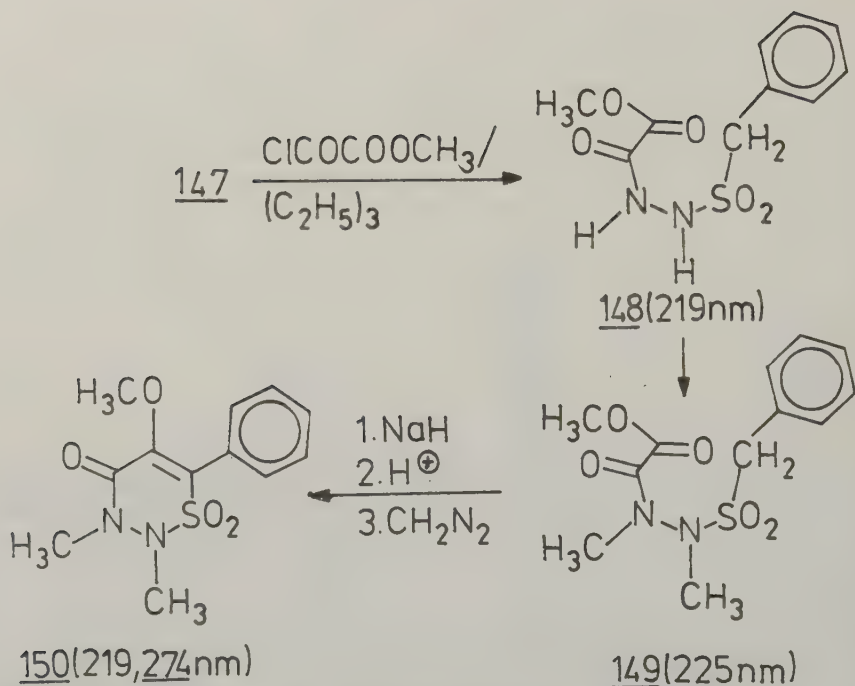


Abb. 46: ^1H -NMR-Spektrum von 147 (d_6 -DMSO)

Mit Oxalsäuremonomethylesterchlorid wird 147 am basischeren Stickstoffatom zu 148 acyliert. Beide N-Atome lassen sich leicht mit Diazomethan zu 149 methylieren. Unter den Bedingungen einer intramolekularen Esterkondensation cyclisiert 149. Ansäuern und Methylierung liefern das Thiazin-Derivat 150.



Die Struktur von 150 geht eindeutig aus dem Reaktionsweg und den Spektraldaten hervor.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 150 (Abb. 47) zeigt drei Methylgruppen, wobei das Signal bei $\delta = 3.85$ ppm der Methoxylgruppe entstammt, und ein 5-Protonensignal bei $\delta = 7.57$ ppm.

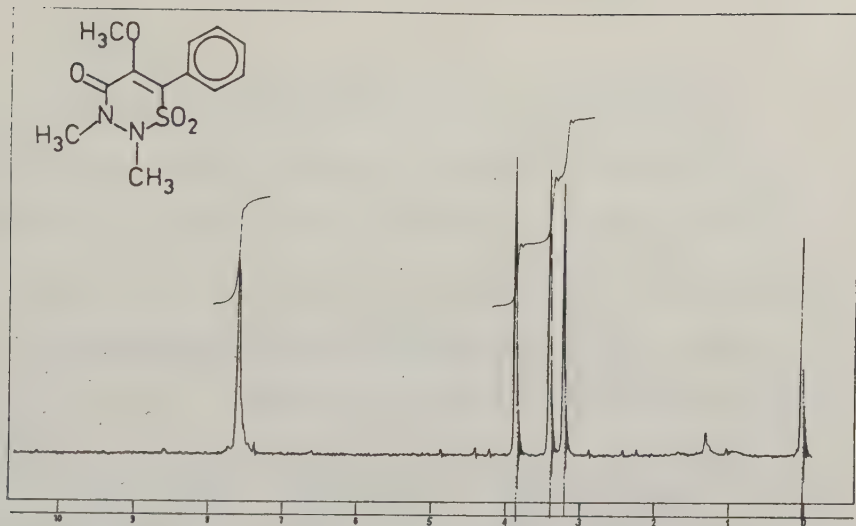


Abb. 47: ^1H -NMR-Spektrum von **150** (CDCl_3)

Bei der Verbindung **150** handelt es sich um den Vertreter einer bislang unbekannten Substanzklasse.

10. Zusammenfassung

1. Als zentrale Verbindungen dieser Arbeit werden das Maleinimid 2, das 3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid 46 sowie der γ -Alkyliden-tetrarnsäureenolether 28 und das γ -Alkyliden-propansulfam 96 hergestellt. Diese Verbindungen stellen Heteroanaloge dar und werden hinsichtlich ihrer Reaktionen verglichen.
2. Die Synthese der Verbindungen 2 und 46 erfolgt durch Esterkondensation aus Oxalsäurediester und Malonamsäuremethylester (2) bzw. Sulfamoylessigsäuremethylester (46).
2 kann selektiv zum Methylether 3 alkyliert werden, mit Überschuß an Diazomethan entsteht unter N-Methylierung und Cycloaddition das 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-Derivat 20, das mit Säuren zum α -Pyridon 22 umlagert.
Das Isothiazolon 46 reagiert dagegen unter O- und N-Methylierung zu 71 und danach zum 2-Thia-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-Derivat 76; jedoch entsteht daraus mit Säuren kein einheitliches Produkt.
3. Die Methylether 3 und 71 verhalten sich wie vinyloge Carbonsäureester und reagieren mit Nucleophilen unter Substitution. Aus 3 und Natrium-acetondicarbonester wird durch Substitution und nachfolgende Kondensation das 1-Azabicyclo[3.3.0]octan-Derivat 10 erhalten.
4. Der Enolether 3 substituiert auch Wittigreagentien; mit Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran entsteht das Phosphoran 11.
Dagegen liefert der analoge Isopropylether 9 teilweise, in normaler Wittigreaktion, den 5-Alkyli-

den-teträmsäureisopropylether 13, der zum Methylether 28 umgeethert wird.

Die analoge Umsetzung von 71 mit Wittigreagenz verläuft komplizierter. Es entsteht z.T. ebenfalls ein substituiertes Phosphoran, 88, z.T. wirkt 71 methylierend, sodaß das 4-Alkyliden-isothiazolidon 89 erhalten wird. Das dem Teträmsäurenolether 28 entsprechende Sultam 96 läßt sich durch Wittigreaktion nicht herstellen. Es entsteht jedoch auf anderem Wege, durch Kondensation aus Oxalessigester und Sulfamoylessigester mit anschließender Dieckmann-Kondensation und Veretherung.

5. Die Alkylidenverbindungen 28 und 96 lassen sich in der Seitenkette bromieren; es entstehen die Stereoisomerenpaare 31/32 und 101/102. Bei der Umsetzung mit Nucleophilen, wie Methylamin und Natriumsulfid wird zunächst die Methoxygruppe substituiert. Bei den Lactamen 31/32 bleibt die Reaktion auf dieser Stufe stehen, beim Sultam 101 erfolgt spontane Cyclisierung zu den Bicyclen 107 bzw. 113.

Weitere Bicyclen werden aus 101 und Hydrazin sowie Hydrazinderivaten gewonnen.

Mit den Anionen von CH-Aciden (Malonester, Acetondicarbonester, Cyanessigester) reagiert 101 unter Substitution und anschließender Esterkondensation zu 2,1-Thiazabicyclo[3.3.0]octan-Derivaten (131-134).

6. Bei der Umsetzung der bromierten Ether 31/32 wie auch 101 mit zwei Äquivalenten Natriumsulfid tritt außer der Ethergruppe auch das Brom in Reaktion; bei der nachfolgenden Oxidation erhält man die bicyclischen 1,2-Dithiole 38 bzw. 128.

7. Aus Maleinsäureanhydriden und Glycinester werden mehrere „Phthalylglycinester“-analoge Maleinimide hergestellt. Ringerweiterung mit Basen, wie sie bei Phthalimid-Derivaten bekannt ist, läßt sich damit nicht erzielen.
8. Die Synthese von Phenylmethansulfonsäurehydrazid 147 ermöglicht Zugang zum 1,2,3-Thiadiazinon 150, als Vertreter einer bislang unbekannten Substanzklasse.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Meßgeräte

Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi)
UV-Spektrophotometer Modell 25 (Fa. Beckmann Instruments GmbH)

IR-Spektrophotometer 710 B (Fa. Perkin-Elmer)

^1H -Kernresonanzspektrometer A-60, T-60 (Fa. Varian)

WP-80 (Fa. Brückner)

Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian)

C,H,N-Analyser, Modell 185 (Fa. Hewlett-Packard)

Ein Teil der Elementaranalysen wurde im mikroanalytischen Labor
I. Beetz, Kronach, durchgeführt.

;

Spektraldaten

Soweit bei den Angaben nicht anders vermerkt, gelten folgende
Bedingungen:

UV-Spektren:

Methanolische Lösungen; bei mehreren Maxi-
ma ist das mit der stärksten Absorption
unterstrichen

IR-Spektren:

Alle Spektren wurden in KBr gemessen

^1H -NMR-Spektren:

60 MHz-Spektren, innerer Standard Tetrame-
thylsilan, $\delta = 0.00$

Das Spektrum zum Kern-Overhauser-Effekt
wurde bei 80 MHz (WP-80) aufgenommen

Massenspektren:

Die Spektren werden mit 70 eV und 100 mA
aufgenommen. Es werden nur die Molekül-
peaks angegeben.

Chromatographische Trennungen:

Für die Dünnschichtchromatographie und zur Bestimmung der Rf-Werte wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck) mit folgendem Laufmittel verwendet:

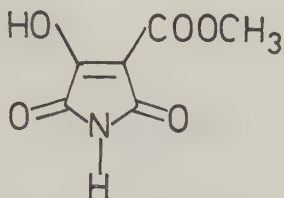
LM 1: Chloroform/Essigester (1:1)

Für die Säulenchromatographie diente Kieselgel 60 F254, Korngröße 0.063-0.200 mm (Fa. Merck) als Füllmaterial. Die Elution erfolgte mit dem jeweils angegebenen Lösungsmittel.

Nomenklatur:

Die Bezeichnung der Substanzen erfolgte nach den IUPAC-Regeln

1. 4-Hydroxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (2)

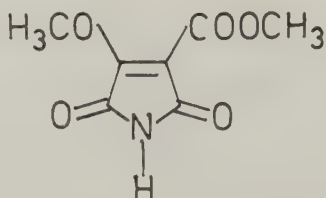


4.6 g (0,2 mol) Natrium werden in 500 ml Methanol gelöst. Dazu gibt man unter Rühren 11.7 g (0,1 mol) Malonamsäuremethylester ⁸⁾ und kurz darauf 11.8 g (0,1 mol) Oxalsäuredimethylester. Man erhitzt kurz zum Sieden, wobei ein zitronengelber Niederschlag ausfällt. Man saugt ab und läßt den Niederschlag an der Luft trocknen. Davon werden 10 g in 1 l Methanol suspendiert und mit stark saurem Kationenaustauscher versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird filtriert und die klare Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Dabei fallen farblose Kristalle aus, die im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet werden.

Farblose Kristalle, Schmp. 220 °C (Zers.),
Ausbeute 7.66 g (64%), rote FeCl₃-Reaktion.

C ₆ H ₅ NO ₅	(171.108)
Ber.:	C 42.12 H 2.95 N 8.19
Gef.:	C 42.08 H 3.12 N 8.23
UV:	<u>233</u> , 325 nm
IR:	3200, 1730, 1670, 1630 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -DMSO)	11.47 (s, 1H, D ₂ O); 10.6 (s, 1H, D ₂ O); 3.67 (s, 3H)
MS:	171 (M ⁺)

2. 4-Methoxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (3)



1,71 g (0,01 mol) 2 werden in 150 ml Ether suspendiert und mit äquivalenter Menge etherischer Diazomethanlösung versetzt. Die klare Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt, dabei fällt 3 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 155 °C,

Ausbeute 1,66 g (90%).

$C_7H_7NO_5$ (185.135)

Ber.: C 45.41 H 3.81 N 7.57

Gef.: C 45.27 H 3.80 N 7.47

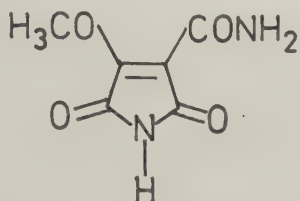
UV: 230, 305 nm

IR: 3265, 3190, 1735, 1680, 1625 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) 10.95 (s, 1H, D_2O); 4.33 (s, 3H); 3.88 (s, 3H)

MS: 185 (M^+)

3. 4-Methoxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carboxamid (5)



1,52 g (0,01 mol) 4 ¹⁰) werden in 100 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung langsam HCl-Gas eingeleitet. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen, wobei 5 analysenrein ausfällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 280 °C (Zers.),

Ausbeute 1.65 g (97%).

$C_6H_6N_2O_4$

(170.124)

Ber.:

C 42.36 H 3.56 N 16.47

Gef.:

C 42.33 H 3.60 N 16.40

UV:

229, 247, 310 nm

IR:

3220, 3310, 3060, 1760, 1715, 1635, 1520
cm⁻¹

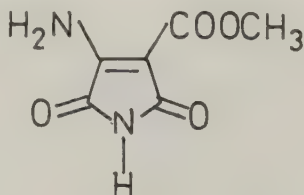
NMR (d₆-DMSO):

10.8 (s, 1H, D₂O), 9.4 (d, 2H, D₂O),
4.03 (s, 3H)

MS:

170 (M⁺)

4. 4-Amino-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (6)



1.85 g (0,01 mol) 3 werden in 100 ml Methanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 25%-igem Ammoniaklösung versetzt. Dabei fällt 6 aus.

Gelbe Kristalle, Schmp. 250 °C,

Ausbeute 1.6 g (95%).

$C_6H_6N_2O_4$

(170,124)

Ber.:

C 42.36 H 3.56 N 16.47

Gef.:

C 42.18 H 3.67 N 16.41

UV:

221(sh), 234, 342 nm

IR:

3350, 3160, 1775, 1720, 1660, 1585 cm^{-1}

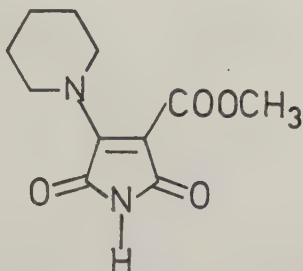
NMR (d_6 -DMSO):

10.42 (s, 1H, D_2O); 8.93 (m, 1H, D_2O),
8.46 (m, 1H, D_2O), 3.73 (s, 3H)

MS:

170 (M^+)

5. 2,5-Dioxo-4-piperidino-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (7)



1.81 g (0,01 mol) 3 werden in 50 ml Methanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit Piperidin versetzt. Dabei fällt 7 aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 175 °C (aus Methanol), Ausbeute 2.14 g (90%).

$C_{11}H_{14}N_2O_4$

(238.243)

Ber.:

C 55.46 H 5.92 N 11.76

Gef.:

C 55.42 H 5.95 N 11.59

UV:

235, 375 nm

IR:

3150, 3050, 2950, 1750, 1685, 1610 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$):

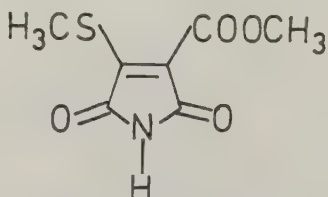
8.05 (s, 1H, D_2O); 3.86 (s, 3H);

3.86 (m, 4H); 1.78 (m, 6H)

MS:

238 (M^+)

6. 4-Methylthio-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethyl-
ester (8)

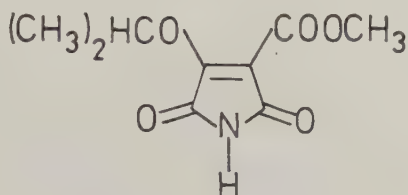


1.81 g (0,01 mol) 3 werden in 50 ml Methanol gelöst. Dazu tropft man unter Rühren eine methanolische Lösung von 0.74 g (0,01 mol) Natriumhydrogensulfid·Monohydrat. Die intensiv orange Lösung wird nach 2 min mit stark saurem Kationenaustauscher angesäuert. Das ausgefallene Enthiol wird abgesaugt und mit etherischer Diazomethanlösung versetzt.

Gelbe Kristalle, Schmp. 196 °C (aus Isopropanol),
Ausbeute 1.3 g (65%).

$C_7H_7NO_4S$	(201.196)
Ber.:	C 41.79 H 3.51 N 6.96 S 15.93
Gef.:	C 41.69 H 3.57 N 6.99 S 15.87
UV:	<u>214</u> , 259, 367 nm
IR:	3275, 2960, 1780, 1730, 1665 cm^{-1}
NMR	10.87 (s, 1H, D_2O); 3.9 (s, 3H);
($CDCl_3$ / d_6 -DMSO)	2.83 (s, 3H)
MS:	201 (M^+)

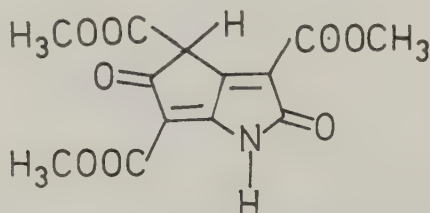
7. 4-Isopropyloxy-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (9)



1.81 g (0,01 mol) 3 werden in 100 ml Isopropanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen, wobei 9 auskristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 120 °C (aus Ether), Ausbeute 1.7 g (80%).

$C_9H_{11}NO_5$	(213.189)
Ber.:	C 50.71 H 5.20 N 6.57
Gef.:	C 50.76 H 5.22 N 6.50
UV:	<u>233</u> , 305 nm
IR:	3235, 3000, 2950, 1740, 1695, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.8 (s, 1H, D_2O); 5.67 (m, 1H, $^3J = 6$ Hz); 3.9 (s, 3H); 1.45 (d, 6H, $^3J = 6$ Hz)
MS:	213 (m^+)

8. 1,2,4,5-Tetrahydro-2,5-dioxo-cyclopenta[c]pyrrol-3,4,6-tricarbonsäuretrimethylester (10)

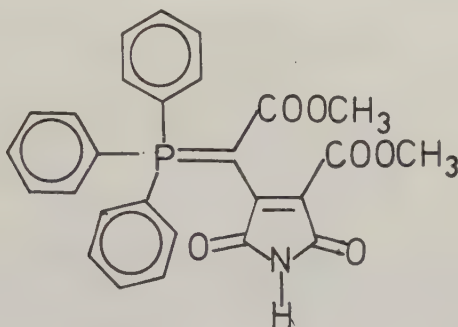


Zu einer Lösung von 1.74 g (0,01 mol) Acetondicarbonsäuredimethylester in 50 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren 0.80 g (0,02 mol) Natriumhydrid (60%-ig) bis die Gasentwicklung beendet ist. Dazu gibt man portionsweise 1.81 g (0,01 mol) 3. Die tiefrote Suspension wird nach 30 min eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, angesäuert und gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in Ether aufgenommen, 10 kristallisiert im Eisschrank aus.

Beigefarbene Kristalle, Schmp. 220°C (Zers.),
Ausbeute 0.3 g (10%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_8$	(309.230)
Ber.:	C 50.49 H 3.59 N 4.53
Gef.:	C 50.56 H 3.71 N 4.70
UV:	223, <u>279</u> , 325 nm
IR:	3230, 2970, 2925, 1750, 1730, 1670, 1640 cm^{-1}
NMR	11.9 (s, 1H, D_2O); 4.5 (s, 1H, D_2O);
($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$)	3.9 (s, 6H); 3.8 (s, 3H)
MS:	309 (M^+)

9. 4-(1-Methoxycarbonyl-2,2,2-triphenyl-2-phosphavinyl)-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (11)



a) 11 erhält man aus der Mutterlauge von 13 als zweites Produkt.
Ausbeute 2.04 g (42%).

b) 0.37 g (0.002 mol) 3 werden in 20 ml Benzol gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Lösung von 0.668 g (0.002 mol) Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran versetzt. Die tiefrote Lösung wird nach 10 min eingeeengt, der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Methanol. Rote Kristalle, Schmp. 250 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.86 g (88%).

$C_{27}H_{22}NO_6P$

(487.448)

Ber.:

C 66.53 H 4.55 N 2.87 P 6.35

Gef.:

C 66.38 H 4.59 N 2.99 P 6.09

UV:

230, 425 nm

IR:

3125, 3040, 2950, 1725, 1610, 1585 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO):

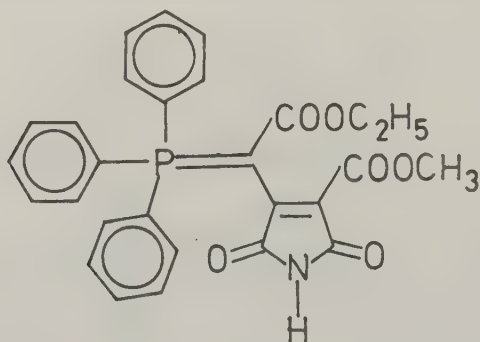
10.35 (s, 1H, D_2O); 7.8 (m, 15H);

3.8 (s, 3H); 3.23 (s, 3H)

MS:

487 (M^+)

10. 4-(1-Ethoxycarbonyl-2,2,2-triphenyl-2-phosphavinyl)-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (12)



- a) 12 erhält man bei der Herstellung von 14 als zweites Produkt aus 2.13 g (0,01 mol) 9.

Abtrennung siehe Herstellungsvorschrift 12.

Ausbeute 2.05 g (41%).

- b) Vorschrift wie 9. aus 0.37 g (0,002 mol) 3 und 0.696 g (0,002 mol) Ethoxycarbonylmethylentripheylphosphoran.

Rote Kristalle, Schmp. 264 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.45 g (90%).

$C_{28}H_{24}NO_6P$

(501.475)

Ber.:

C 67.06 H 4.82 N 2.79 P 6.18

Gef.:

C 66.79 H 4.82 N 2.68 P 6.04

UV:

227, 440 nm

IR:

3150, 3055, 3000, 1765, 1730, 1580 cm^{-1}

NMR

9.93 (s, 1H, D_2O); 7.9 (m, 15H); 3.9 (s,

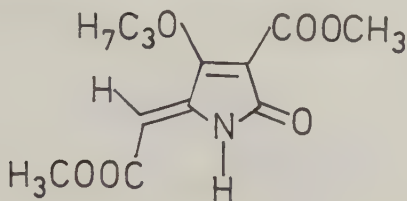
($CDCl_3/d_6$ -DMSO)

3H); 3.83 (q, 2H, $^2J = 8$ Hz); 0.87 (t, 3H, $^2J = 8$ Hz)

MS:

501 (M^+)

11. 4-Isopropoxy-5-methoxycarbonylmethylen-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (13)



2.13 g (0,01 mol) 9 und 3.34 g (0,01 mol) Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran werden 5 h in Benzol unter Rückfluß erhitzt. Es entstehen die Verbindungen 11 und 13. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand in Methanol aufgenommen. 13 kristallisiert zuerst im Eisbad aus:

Farblose Kristalle, Schmp. 140 °C (aus Methanol),
Ausbeute 1.21 g (45%).

$C_{12}H_{15}NO_5$ (269.253)

Ber.: C 53.53 H 5.61 N 5.20

Gef.: C 53.30 H 5.58 N 5.04

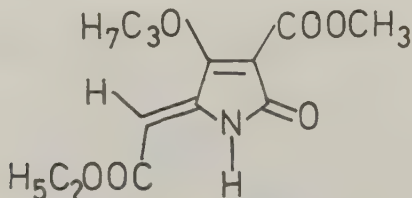
UV: 209, 282 nm

IR: 3325, 2960, 1690, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8.8 (s, 1H, D_2O); 5.73 (s, 1H); 5.35 (m, 1H, $^3J = 6$ Hz); 3.93 (s, 3H); 1.37 (d, 6H, $^3J = 6$ Hz)

MS: 269 (M^+)

12. 4-Isopropoxy-5-ethoxycarbonylmethylen-2-oxo-3-pyrrolin-
3-carbonsäuremethylester (14)



2.13 g (0,01 mol) 9 und 3.48 g (0,01 mol) Ethoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran werden 5 h in Benzol unter Rückfluß erhitzt. Es entstehen 12 und 14. Man dampft zur Trockene ein und trennt über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 12: 0.38; Rf 14: 0.83;

Farblose Kristalle, Schmp. 85 °C (aus Isopropanol),

Ausbeute 1.13 g (40%).

$C_{13}H_{17}NO_6$ \

(283.280)

Ber.:

C 55.12 H 6.05 N 4.94

Gef.:

C 54.84 H 6.10 N 5.04

UV:

210, 286 nm

IR:

3320, 2980, 1740, 1690, 1605 cm^{-1}

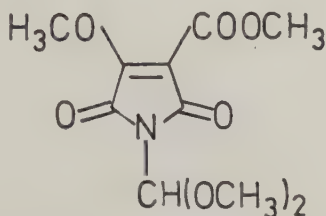
NMR ($CDCl_3$):

8.85 (s, 1H, D_2O); 5.73 (s, 1H); 5.33 (m, 1H, $^3J = 6$ Hz); 4.3 (q, 2H, $^3J = 7$ Hz); 3.93 (s, 3H); 1.37 (d, 2H, $^3J = 6$ Hz); 1.32 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz)

MS:

283 (M^+)

13. 4-Methoxy-1-dimethoxymethyl-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (15)



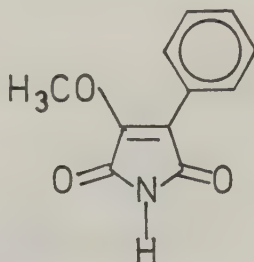
0.91 g (0,005 mol) 3 werden mit 50 ml Orthoameisensäuretrimethylester 3 d unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Ether.

Farblose Kristalle, Schmp. 108 °C (aus Ether),

Ausbeute 0.65 g (50%).

$C_{10}H_{13}NO_7$	(259.214)
Ber.:	C 46.34 H 5.06 N 5.40
Gef.:	C 46.28 H 4.99 N 5.48
UV:	<u>236</u> , 314 nm
IR:	3010, 2960, 2850, 1790, 1730, 1705, 1645 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5.8 (s, 1H); 4.37 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 3.47 (s, 6H)
MS:	259 (M^+)

14. 3-Methoxy-4-phenyl-3-pyrrolin-2,5-dion (17)



1.89 g (0,01 mol) 16 ¹⁷⁾ werden mit äquivalenter Menge etherischer Diazomethanlösung umgesetzt. Beim Einengen des Lösungsmittels fällt 17 aus.

Gelbe Kristalle, Schmp. 115 °C (aus Ether),

Ausbeute 1.82 g (90%).

C₁₁H₉NO₃

(203.197)

Ber.:

C 65.02 H 4.46 N 6.89

Gef.:

C 64.88 H 4.48 N 6.84

UV:

231, 350 nm

IR:

3190, 3050, 1765, 1705, 1620 cm⁻¹

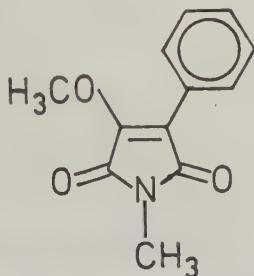
NMR (CDCl₃):

8.13 (s, 1H, D₂O); 7.9 (m, 2H); 7.5 (m, 2H);
4.27 (s, 3H)

MS:

203 (M⁺)

15. 3-Methoxy-1-methyl-4-phenyl-3-pyrrolidin-2,5-dion (18)



1.015 g (0,005 mol) 17 werden mit Überschuß an etherischer Diazomethanolösung versetzt. Beim Einengen der Lösung fällt 18 aus.

Gelbe Kristalle, Schmp. 98 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.98 g (90%).

$C_{12}H_{11}NO_3$

(217.224)

Ber.:

C 66.35 H 5.10 N 6.45

Gef.:

C 66.31 H 5.13 N 6.45

UV:

238, 367 nm

IR:

3020, 2950, 1760, 1700, 1620 cm^{-1}

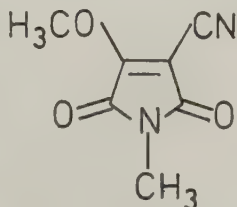
NMR ($CDCl_3$):

7.9 (m, 2H); 7.45 (m, 3H); 4.3 (s, 3H);
3.07 (s, 3H)

MS:

217 (M^+)

16. 4-Methoxy-1-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (19)



1.52 g (0,01 mol) 4 ¹¹⁾ werden in Ether gelöst und mit äquimolarer Menge etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Abziehen des Lösungsmittels fällt 19 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 122 °C (aus Ether),

Ausbeute 1.32 g (80%).

$C_7H_6N_2O_3$

(166.136)

Ber.:

C 50.61 H 3.64 N 16.86

Gef.:

C 50.56 H 3.64 N 16.89

UV:

206, 241, 320 nm

IR:

2240, 1720, 1640 cm

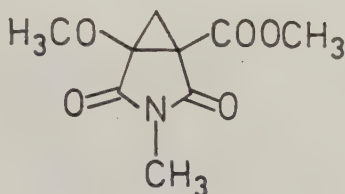
NMR ($CDCl_3$):

4.5 (s, 3H); 3.1 (s, 3H)

MS:

166 (M^+)

17. 5-Methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo [3.1.0] hexan-
1-carbonsäuremethylester (20)



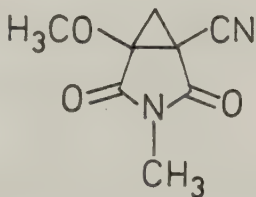
1.81 g (0,01 mol) 3 werden mit Überschuß an etherischer Diazo-
methanlösung versetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt
ein öliges Rückstand, der in Methanol aufgenommen wird. 20
kristallisiert im Eisbad aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 108 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.7 g (80%).

$C_9H_{11}NO_5$	(213.189)
Ber.:	C 50.71 H 5.20 N 6.57
Gef.:	C 50.63 H 5.13 N 6.63
UV:	229 nm
IR:	3100, 3010, 2950, 1735, 1705 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	3.9 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 2.97 (s, 3H); 2.68 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz); 2.03 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz)
MS:	213 (M^+)

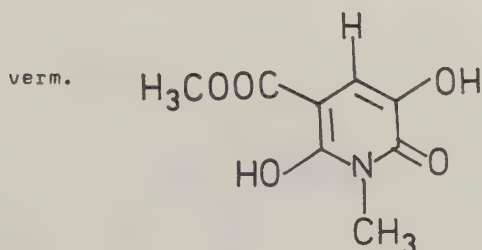
16. 5-Methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril (21)



1.52 g (0,01 mol) 4 ¹¹⁾ werden mit Überschuß an etherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein öliger Rückstand, der in Methanol aufgenommen wird. Im Eisbad kristallisiert 21 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 128 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.44 g (80%).

$C_8H_8N_2O_3$	(180.163)
Ber.:	C 53.33 H 4.48 N 15.55
Gef.:	C 53.48 H 4.59 N 15.68
UV:	207 (sh), <u>219</u> nm
IR:	3100, 3020, 2945, 2250, 1785, 1720, 1710 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	3.8 (s, 3H); 3.0 (s, 3H); 2.48 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz); 2.28 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz)
MS:	180 (M^+)

19. 3,6-Dihydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonsäuremethylester (22)



2.13 g (0,01 mol) 20 werden in 25 ml Aceton gelöst und mit 15 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Beim Rühren beginnt 22 allmählich auszufallen.

Farblose Kristalle, Schmp. 196 °C,

Ausbeute 1.5 g (75%), tiefblaue FeCl₃-Reaktion.

C₈H₉NO₅ (199.162)

Ber.: C 48.25 H 4.56 N 7.03

Gef.: C 48.28 H 4.66 N 7.08

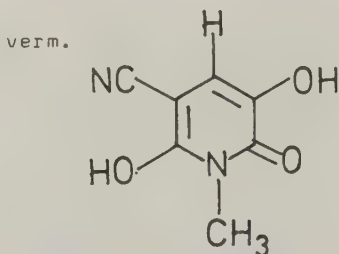
UV: 210, 286 (sh), 316 nm

IR: 3240, 2960, 1660, 1630, 1565 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 7.00 (s, 1H);

MS: 199 (M⁺)

20. 3,6-Dihydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonitril (23)



1.8 g (0,01 mol) 21 werden in 25 ml Aceton gelöst und mit 15 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach 3 h Reaktionszeit wird mit Wasser verdünnt und gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über CaCl_2 , filtriert und dampft unter vermindertem Druck ein. Dabei fällt 23 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 195°C ,

Ausbeute 0.66 g (40%), blaue FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$

(166.136)

Ber.: —

C 50.61 H 3.64 N 16.86

Gef.:

C 50.51 H 3.91 N 16.96

UV:

211, 265, 340 nm

IR:

3280, 2225, 1710, 1655, 1585, 1550 cm^{-1}

NMR

7.7 (s, 2H, D_2O); 6.83 (s, 1H);

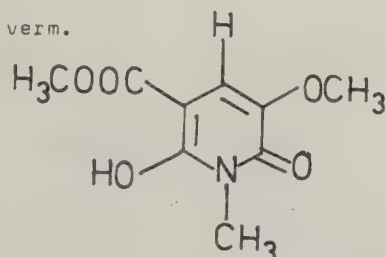
($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$):

3.5 (s, 3H)

MS:

166 (M^+)

21. 6-Hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonsäuremethylester (24)



0.398 g (0,002 mol) 22 werden mit äquimolarer Menge etherischer Diazomethanlösung versetzt. 22 wird aus dem Reaktionsgemisch über eine Kieselgelsäule abgetrennt.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 24: 0.42;

Farblose, verfilzte Nadeln, Schmp. 150 °C (aus Ether),

Ausbeute 0.19 g (45%), grüne FeCl₃-Reaktion.

C₉H₁₁NO₅ (213.189)

Ber.: C 50.71 H 5.20 N 6.57

Gef.: C 50.58 H 5.21 N 6.46

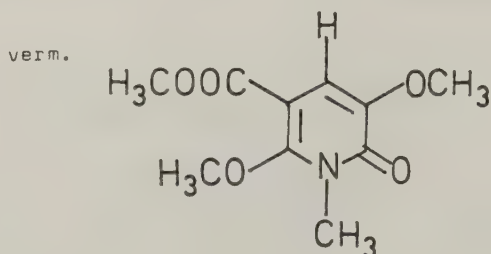
UV: 214, 291 nm

IR: 3295, 2950, 1695, 1660, 1630, 1565 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) 7.35 (s, 1H); 6.8 (s, 1H, D₂O); 4.02 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.62 (s, 3H)

MS: 213 (M⁺)

22. 3,6-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonsäuremethylester (25)



1.99 g (0,01 mol) 22 werden mit Überschuß an etherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein öliges Rückstand zurück, aus dem nach Zugabe von Ether 25 kristallisiert.

Farblose Nadeln, Schmp. 96 °C (aus Ether),

Ausbeute 1.27 g (56%).

$C_{10}H_{13}NO_5$ (227,216)

Ber.: C 52.86 H 5.77 N 6.16

Gef.: C 52.84 H 5.62 N 6.16

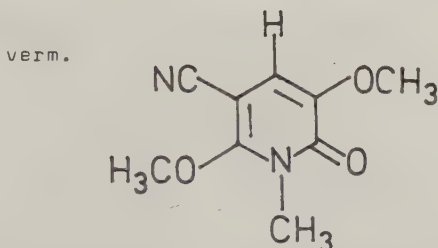
UV: 212, 284 nm

IR: 3000, 2950, 1660, 1620, 1555 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.2 (s, 1H); 4.03 (s, 3H); 3.92 (s, 3H);
3.88 (s, 3H); 3.6 (s, 3H)

MS: 227 (M^+)

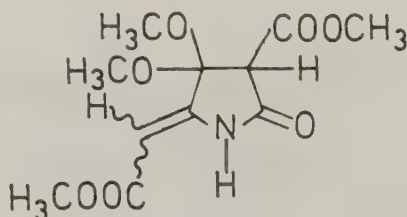
23. 3,6-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-5-carbonitril (26)



0.83 g (0,005 mol) 23 werden mit Überschuß an etherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein öliges Rückstand, aus dem 26 über ein Kieselgelsäule abgetrennt wird. Elutionsmittel: LM 1; Rf 26: 0.42; Farblose, verfilzte Nadeln, Schmp. 156 °C (aus Ether), Ausbeute 0.5 g (52%).

$C_9H_{10}N_2O_3$	(194.190)
Ber.:	C 55.67 H 5.19 N 14.43
Gef.:	C 55.61 H 5.16 N 14.45
UV:	212, <u>272</u> , 306 (sh)
IR:	2960, 2250, 1680, 1625, 1560 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	6.6 (s, 1H); 4.33 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.53 (s, 3H)
MS:	194 (M^+)

24. 4,4-Dimethoxy-5-methoxycarbonylmethylen-2-oxopyrrolidin-3-carbonsäuremethylester (27)

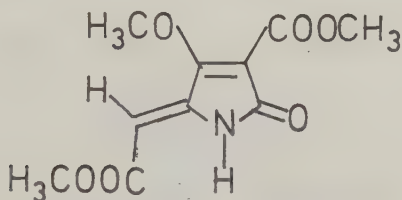


0.538 g (0,002 mol) 13 werden in einer Lösung von 0.092 g (0,004 mol) Natrium in 50 ml Methanol 10 min unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, angesäuert und gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Methanol aufgenommen, wobei 27 im Eisbad auskristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 124°C (aus Methanol), Ausbeute 0.344 g (63%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_7$	(273.241)
Ber.:	C 48.35 H 5.53 N 5.13
Gef.:	C 48.42 H 5.51 N 5.09
UV:	257 nm
IR:	3315, 3010, 2950, 1760, 1735, 1670 cm^{-1}
NMR (CDCl_3):	9.75 (s, 1H, D_2O); 5.37 (s, 1H); 3.8 (s, 6H); 3.73 (s, 1H); 3.4 (s, 3H); 3.37 (s, 3H)
MS:	273 (M^+)

25. 4-Methoxy-5-methoxycarbonylmethylen-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (28)



a).

0.546 g 27 werden in 25 ml Methanol unter Rühren mit stark saurem Kationenaustauscher angesäuert, wobei 28 auszufallen beginnt.

b)

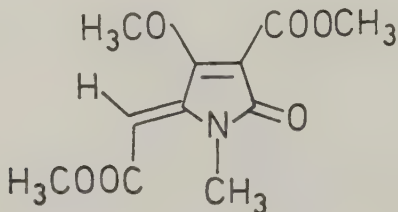
2.69 g (0,01 mol) 13 werden in einer Lösung von 0.48 g (0,01 mol) Natrium in 150 ml Methanol 10 min unter Rückfluß erhitzt. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und säuert mit stark saurem Kationenaustauscher an. Dabei beginnt 28 auszufallen.

Farblose Kristalle, Schmp. 146 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.88 g (78%).

$C_{10}H_{11}NO_6$	(241.199)
Ber.:	C 49.79 H 4.56 N 5.80
Gef.:	C 49.59 H 4.67 N 5.77
UV:	216, <u>272</u> nm
IR:	3250, 2970, 1705, 1620 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8.87 (s, 1H, D_2O); 5.73 (s, 1H); 4.23 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 3.83 (s, 3H)
(d_6 -DMSO):	10.2 (s, 1H, D_2O); 5.63 (s, 1H); 4.15 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.77 (s, 3H)
MS:	241 (M^+)

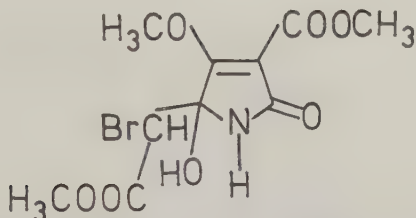
26. 4-Methoxy-5-methoxycarbonylmethylen-1-methyl-2-oxo-3-pyrro-
lin-3-carbonsäuremethylester (29)



1.2 g (0,005 mol) 28 werden in 50 ml Toluol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.20 g (0,005 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Dazu gibt man nach 1 h tropfenweise 0.63 g (0,005 mol) Dimethylsulfat. Nach 1 d wird filtriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft und 29 über eine Kieselgelsäule gereinigt. Elutionsmittel: LM 1; Rf 29: 0.77; Farblose Kristalle, Schmp. 95 °C (aus Ether), Ausbeute 0.76 g (60%).

$C_{11}H_{13}NO_6$	(255.226)
Ber.:	C 51.77 H 5.13 N 5.49
Gef.:	C 51.50 H 5.23 N 5.50
UV:	208, <u>286</u> nm
IR:	2965, 1705, 1660, 1630 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5.83 (s, 1H); 4.2 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 3.37 (s, 3H)
MS:	255 (M^+)

27. 5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethyl)-5-hydroxy-4-methoxy-
2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (30)



2.41 g (0,01 mol) 28 werden in 20 ml Aceton gelöst, mit 60 ml Wasser verdünnt und portionsweise mit 1.78 g (0,01 mol) N-Bromsuccinimid versetzt. Nach 30 min wird das Aceton am Rotavapor abgezogen, wobei 30 ausfällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 170 °C,

Ausbeute 2.9 g (86%).

$C_{10}H_{12}NO_7Br$ (338.110)

Ber.: C 35.52 H 3.57 N 4.14 Br 23.63

Gef.: C 35.65 H 3.60 N 4.20 Br 23.72

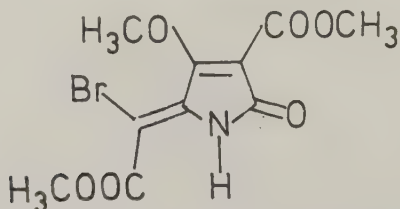
UV: 227, 253 (sh) nm

IR: 3390, 3230, 3025, 2965, 1730, 1700, 1655 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.4 (s, 1H, D_2O); 7.3 (s, 1H, D_2O); 4.55 (s, 1H); 4.15 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.85 (s, 3H)

MS: 337/339 (M^+)

28. (E)-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (31)

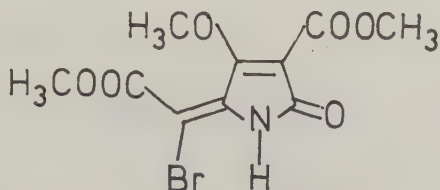


3.38 g (0,01 mol) 30 werden in 50 ml Acetanhydrid, dem 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt sind, 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Überschuß an Acetanhydrid wird im Vakuum abdestilliert. Nach Zugabe von Methanol kristallisiert zuerst 31 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 165 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.67 g (21%).

$C_{10}H_{10}NO_6Br$	(320.095)
Ber.:	C 37.52 H 3.15 N 4.38 Br 24.96
Gef.:	C 37.78 H 3.17 N 4.40 Br 24.88
UV:	212, <u>305</u> nm
IR:	3295, 3020, 2960, 1705, 1625, 1585 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	9.6 (s, 1H, D_2O); 4.23 (s, 1H, D_2O); 3.95 (s, 6H)
MS:	319/321 (M^+)

29. (Z)-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (32)



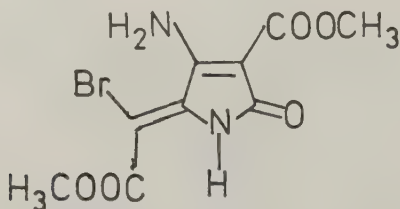
32 kristallisiert aus der Mutterlauge von 31.

Farblose Kristalle, Schmp. 150 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.92 g (60%).

$C_{10}H_{10}NO_6Br$	(320.095)
Ber.:	C 37.52 H 3.15 N 4.38 Br 24.96
Gef.:	C 37.70 H 3.13 N 4.48 Br 24.97
UV:	205, <u>296</u> nm
IR:	3325, 2950, 1725, 1625 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.53 (s, 1H, D_2O); 4.13 (s, 3H); 3.9 (s, 6H)
MS:	319/321 (M^+)

30. (E)-4-Amino-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (33)



Zu einer methanolischen Lösung von 0.32 g (0,001 mol) 31 tropft man unter Rühren 25%-ige Ammoniaklösung. Dabei fällt 33 aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 234 °C, Ausbeute 0.27 g (90%).

$C_9H_9N_2O_5Br$

(305.084)

Ber.:

C 35.43 H 2.97 N 9.18 Br 26.19

Gef.:

C 35.41 H 2.97 N 9.21 Br 29.23

UV:

228, 327 nm

IR:

3470, 3350, 3325, 2975, 1735, 1670, 1650, 1615, 1600, 1535 cm^{-1}

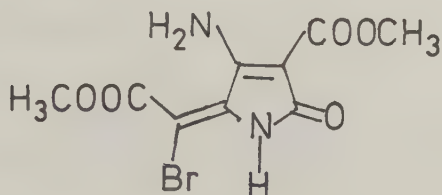
NMR (d_6 -DMSO):

9.7 (s, 1H, D_2O); 8.8-8.1 (m, 2H, D_2O); 3.92 (s, 3H); 3.8 (s, 3H)

MS:

304/306 (M^+)

31. (Z)-4-Amino-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (34)



Herstellung siehe Vorschrift 30. aus 0.32 g (0,001 mol) 32 und 25%-iger Ammoniaklösung.

Gelbe Kristalle, Schmp. 252 °C,

Ausbeute 0.27 g (90%).

$C_9H_9N_2O_5Br$

(305.084)

Ber.:

C 35.43 H 2.97 N 9.18 Br 26.19

Gef.:

C 35.29 H 3.05 N 9.01 Br 25.19

UV:

232, 316 nm

IR:

3325, 3175, 2975, 1740, 1695, 1640, 1585, 1550 cm^{-1}

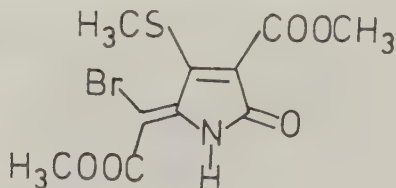
NMR (d_6 -DMSO):

9.9 (s, 1H, D_2O); 9.8-8.8 (m, 2H, D_2O); 3.9 (s, 3H); 3.75 (s, 3H)

MS:

304/306 (M^+)

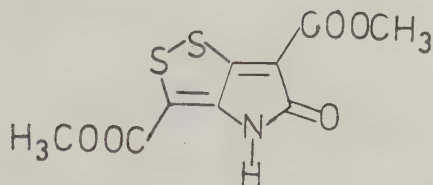
32. (E)-5-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-methylthio-
2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (36)



0.64 g (0,002 mol) 31 werden in 20 ml Methanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 0.48 g (0,002 mol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ in Methanol versetzt. Beim Ansäuern mit stark saurem Kationenaustauscher fällt Thioenol 35 als Rohprodukt aus, das mit etherischer Diazomethanlösung methyliert wird. 36 wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Elutionsmittel: LM 1; Rf 36: 0,78
Gelbe Kristalle, Schmp. 167°C (aus Methanol),
Ausbeute 0.4 g (60%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NSO}_5$	(336.156)
Gef.:	C 35.81 H 3.06 N 4.41 S 9.42 Br 23.68
Ber.:	C 35.73 H 3.00 N 4.17 S 9.54 Br 23.77
UV:	214, <u>334</u> nm
IR:	3340, 1705, 1680, 1585, 1530 cm^{-1}
NMR (CDCl_3):	10.17 (s, 1H, D_2O); 3.95 (s, 6H); 2.55 (s, 3H)
MS:	335/337 (M^+)

33. 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-3,6-dicarbonsäuremethylester (38)



1.6 g (0,005 mol) 31 bzw. 32 und 2.4 g (0,01 mol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ werden in Methanol 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und unter Zusatz von J_2 /Azobisisobutyronitril weitere 10 min gerührt. Die noch schwach alkalische Suspension wird gegen Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet die organische Phase über CaCl_2 , filtriert und engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Dabei fällt 38 aus.

Gelbe Kristalle; Schmp. 250°C (aus Methanol),

Ausbeute 0.27 g (20%).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_5\text{S}_2$

(273.277)

Ber.:

C 39.56 H 2.58 N 5.13 S 23.46

Gef.:

C 39.54 H 2.68 N 5.08 S 23.33

UV:

240, 408, 427 nm

IR:

3100, 3000, 1690, 1665, 1615, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO):

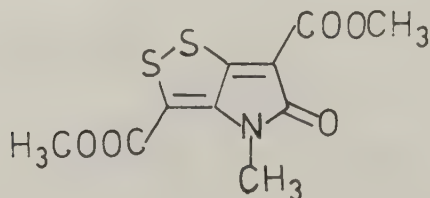
11.3 (s, 1H, D_2O); 3.93 (s, 3H);

3.83 (s, 3H)

MS:

273 (M^+)

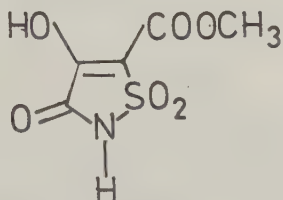
34. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-3,6-dicarbonsäuredimethylester (39)



0.27 g (0,001 mol) 38 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Abziehen des Lösungsmittels fällt 39 aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 225 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.23 g (80%).

$C_{10}H_9NO_5S_2$	(287.304)
Ber.:	C 41.81 H 3.16 N 4.88 S 22.32
Gef.:	C 41.71 H 3.20 N 4.95 S 22.27
UV:	240, <u>412</u> nm
IR:	2950, 1710, 1660, 1585, 1540 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	4.03 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 3.71 (s, 3H)
MS:	287 (M^+)

35. 2,3-Dihydro-4-hydroxy-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester (46)



a) 1.53 g (0,01 mol) Sulfamoylessigsäuremethylester 42 ³⁷⁾ und 1.18 g Oxalsäuredimethylester werden in einer Lösung von 0.46 g (0,02 mol) Natrium in 100 ml Methanol 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das farblose Salz wird abgesaugt, in 200 ml Methanol suspendiert und mit stark saurem Kationenaustauscher angesäuert. Man filtriert und engt das Filtrat ein, wobei 46 ausfällt.

Ausbeute 0.35 g (17%)

b) 2.39 g (0,01 mol) 52 werden mit 2.64 g (0,01 mol) 18-Crown-6 in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und portionsweise mit 0.8 g (0,02 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Man läßt noch 1 d bei Raumtemperatur rühren, saugt das ausgefallene Salz ab, suspendiert dieses in 200 ml Methanol und säuert mit stark saurem Kationenaustauscher an. Es wird filtriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 46 ausfällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 260 °C. (Zers.),

Ausbeute 0.52 g (25%), rote FeCl₃-Reaktion.

C₅H₅NO₆S (207.156)

Ber.: C 28.99 H 2.43 N 6.76 S 15.48

Gef.: C 28.54 H 2.59 N 7.04 S 15.40

UV: 221, 300 nm

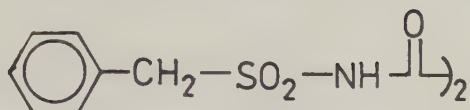
IR: 3600-3300, 3050-2950, 1740, 1710, 1615 cm^{-1}

NMR 8.37 (s, 2H, D_2O); 3.56 (s, 3H)

($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$):

MS: 207 (M^+)

36. N,N'- Diphenylmesyloxamid (47)



a)

1.71 g (0,01 mol) 40⁶⁾ und 1.18 g (0,01 mol) Oxalsäuredimethylester werden in einer Lösung von 0.46 g (0,02 mol) Natrium in 70 ml Methanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, in Wasser gelöst und mit 2n-H₂SO₄ angesäuert. Dabei fällt 47 aus.

b)

1.71 g (0,01 mol) 40⁶⁾ und 0.63 g (0,005 mol) Oxalylchlorid werden 15 min bei 130 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird in Ether aufgenommen, wobei 47 ausfällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 250 °C,

Ausbeute 1.48 g (75%).

C₁₆H₁₆N₂O₆S₂ (396.432)

Ber.: C 48.49 H 4.07 N 7.07 S 16.15

Gef.: C 48.43 H 4.00 N 7.07 S 16.12

UV: 218 nm

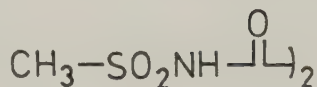
IR: 3260, 3010, 2960, 1720 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 7.38 (s, 10H); 7.23 (s, 2H, D₂O);

4.73 (s, 4H)

MS: 396 (M⁺)

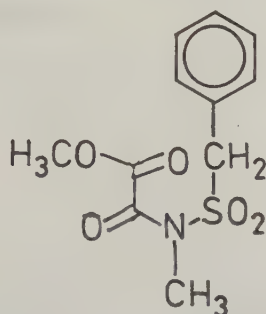
37. N,N'- Dimesyloxamid (48)



- a) 0.95 g (0,01 mol) 43 ⁶⁾ und 1.18 g (0,01 mol) Oxalsäuredimethylester werden in einer Lösung von 0.46 g (0,02 mol) Natrium in 70 ml Methanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, in Wasser gelöst und mit 2n-H₂SO₄ angesäuert. Dabei fällt 48 aus.
- b) 0.95 g (0,01 mol) 43 ⁶⁾ und 0.63 g (0,005 mol) Oxalylchlorid werden 15 min bei 130 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird mit Ether versetzt, wobei 48 ausfällt.
- Farblose Kristalle, Schmp. 250 °C,
Ausbeute 1.1 g (90%).

C ₄ H ₈ N ₂ O ₆ S ₂	(244.236)
Ber.:	C 19.67 H 3.28 N 11.47 S 26.25
Gef.:	C 19.67 H 3.27 N 11.37 S 26.35
UV:	210 nm
IR:	3230, 3010, 2930, 1730 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -DMSO):	10.57 (s, 2H, D ₂ O); 3.3 (s, 6H)
MS:	244 (M ⁺)

38. N-Methyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (51)



a) 1.85 g (0,01 mol) 41⁶⁾ und 1.22 g (0,01 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid werden 15 min bei 130 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird in Aceton/Ether aufgenommen und die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Dabei fällt 51 aus.

b) aus 2.57 g (0,01 mol) 50³⁴⁾ und etherischer Diazomethanlösung.

Farblose Kristalle, Schmp. 65 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.16 g (80%).

C₁₁H₁₃NO₅S

(271.287)

Ber.:

C 48.70 H 4.83 N 5.16 S 11.82

Gef.:

C 48.82 H 4.88 N 5.25 S 11.73

UV:

222 nm

IR:

2980, 2965, 1745, 1700, 1670 cm⁻¹

NMR (CDCl₃):

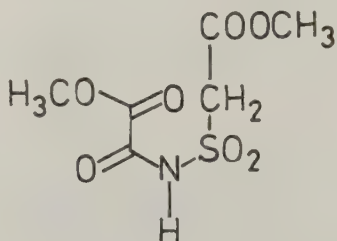
7.48 (s, 5H); 4.72 (s, 2H);

3.97 (s, 3H); 2.72 (s, 3H)

MS:

271 (M⁺)

39. N-(Methoxycarbonylmesyl)-oxamsäuremethylester (52)



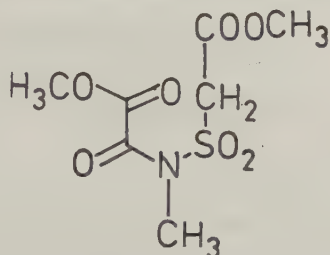
a) 1.53 g (0,01 mol) 42 ³⁷⁾ und 1.22 g Oxalsäuremethylester-chlorid werden 10 min bei 130 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird in Aceton/Ether aufgenommen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Öliger Rückstand. 52 kristallisiert aus Methanol/Ether im Eisbad.

Farblose Kristalle, Schmp. 120 °C (aus Methanol/Ether), Ausbeute 1.96 g (82%).

$C_6H_9NO_7S$	(239.198)
Ber.:	C 30.13 H 3.79 N 5.86 S 13.40
Gef.:	C 29.96 H 3.69 N 6.03 S 13.46
UV:	222 nm
IR:	3220, 2980, 2935, 1735 cm^{-1}
NMR	9.33 (s, 1H, D_2O); 4.47 (s, 2H);
($CDCl_3/d_6$ -DMSO):	4.95 (s, 3H); 3.83 (s, 3H)
MS:	239 (M^+)

40. N-(Methoxycarbonyl)-N-methyl-oxamsäuremethylester (53)



a) 1.67 g (0,01 mol) 49 ³⁷⁾ und 1.22 g (0,01 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid werden 15 min bei 130 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird in Ether aufgenommen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 53 kristallisiert aus Methanol im Eisbad.

b) 2.39 g (0,01 mol) 52 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein öliger Rückstand bleibt.

Farblose Kristalle, Schmp. 76 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.64 g (65%).

C₇H₁₁NO₇S (253.225)

Ber.: C 33.20 H 4.38 N 5.53 S 12.66

Gef.: C 33.50 H 4.41 N 5.47 S 12.68

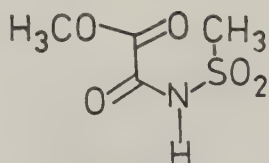
UV: 231 nm

IR: 2950, 2940, 1740, 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 4.55 (s, 2H); 3.97 (s, 3H);
3.9 (s, 3H); 3.37 (s, 3H)

MS: 253 (M⁺)

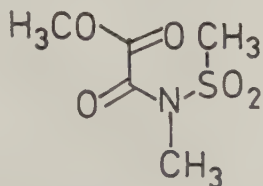
41. N-Mesyl-oxamsäuremethylester (54)



0.95 g (0,01 mol) 43 ⁶⁾ und 1.22 g (0,01 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid werden 10 min bei 130 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird in Aceton/Ether aufgenommen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dabei fällt 54 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 105 °C (aus Methanol/Ether), Ausbeute 1.63 g (90%).

$C_4H_7NO_5S$	(181.162)
Ber.:	C 26.52 H 3.89 N 7.73 S 17.70
Gef.:	C 26.19 H 3.95 N 8.02 S 17.80
UV:	227 nm
IR:	3025, 3240, 1720 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	11.0 (s, 1H, D_2O); 3.97 (s, 3H); 3.33 (s, 3H)
MS:	181 (M^+)

42. N-Mesyl-N-methyl-oxamsäuremethylester (55)



a) 1.09 g (0,01 mol) N-Methylmethansulfonamid ⁶⁾ und 1.22 g (0,01 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid werden 15 min bei 130 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird in Ether aufgenommen. 55 kristallisiert im Eisbad.

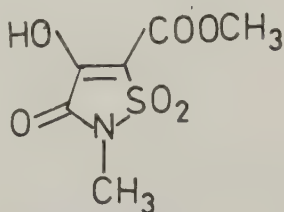
b) 1.81 g (0,01 mol) 54 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein öliger Rückstand bleibt.

Farblose Kristalle, Schmp. 78 °C (aus Ether),

Ausbeute 1.37 g (70%).

$C_5H_9NO_5S$	(195.189)
Ber.:	C 30.77 H 4.65 N 7.18 S 16.43
Gef.:	C 30.75 H 4.62 N 7.12 S 16.40
UV:	218 nm
IR:	3025, 2950, 1760, 1690 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	3.95 (s, 3H); 3.3 (s, 6H)
MS:	195 (M^+)

43. 2,3-Dihydro-4-Hydroxy-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbon-säuremethylester-1,1-dioxid (56)

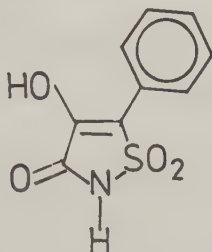


2.53 g (0,01 mol) 53 werden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und portionsweise mit 0.40 g (0,01 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Man läßt 1 d bei Raumtemperatur reagieren, das ausgefallene Salz wird abgesaugt, in 200 ml Methanol suspendiert und mit stark saurem Kationenaustauscher angesäuert. Man filtriert und dampft das Filtrat zur Trockene ein. Öliges Rückstand.

Farblose Kristalle, Schmp. 95 °C (aus Ether),
Ausbeute 1.44 g (63%), rote FeCl₃-Reaktion.

C ₆ H ₇ NO ₆ S	(221.183)
Ber.:	C 32.58 H 3.19 N 6.33 S 14.49
Gef.:	C 32.54 H 3.18 N 6.31 S 14.46
UV:	239 nm
IR:	3560, 3480, 3020, 2970, 1740, 1640 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -Aceton):	7.78 (s, 1H, D ₂ O); 3.93 (s, 3H); 3.13 (s, 3H)
MS:	221 (M ⁺)

44. 4-Hydroxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (58)



2.57 g (0,01 mol) 50³⁴⁾ werden mit 2.64 g (0,01 mol) 18-Crown-6 in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und portionsweise mit 0.8 g (0,02 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Anschließend wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, in Wasser gelöst, mit 2n-H₂SO₄ angesäuert und gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über CaCl₂ getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingeeengt. Dabei beginnt 58 auszufallen.

Farblose Kristalle, Schmp. 215 °C,

Ausbeute 0.61 g (27%), braune FeCl₃-Reaktion.

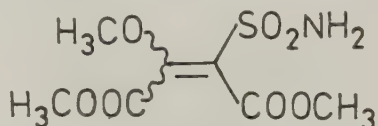
C₉H₇NO₄S (225.218)

Ber.: C 48.00 H 3.13 N 6.22 S 14.24

Gef.: C 47.93 H 3.26 N 6.28 S 14.14

sonstige Spektraldaten siehe ³⁴⁾.

45. 2-Methoxy-3-sulfamoyl-maleinsäuredimethylester (59)



Die Mutterlauge von 46 wird mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor abgezogen und 59 aus dem öligen Rückstand über eine Kieselgelsäule abgetrennt.

Elutionsmittel: Ether; Rf 59: 0.33 (LM 1)

Farblose Kristalle, Schmp. 115 °C,

Ausbeute 0.38 g (15%).

C₇H₁₁NO₇S (253.225)

Ber.: C 33.20 H 4.38 N 5.53 S 12.66

Gef.: C 33.21 H 4.46 N 5.71 S 12.76

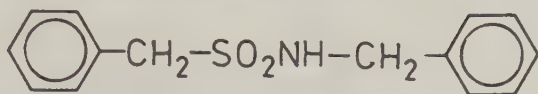
UV: 239 nm

IR: 3365, 3270, 2970, 1745, 1705, 1590 cm⁻¹

NMR (CD₃CN): 5.87 (s, 2H, D₂O); 3.93 (s, 3H);
3.88 (s, 3H); 3.78 (s, 3H)

MS: 253 (M⁺)

46. N-Benzyl-phenylmethansulfonamid (60)



Zu einer Lösung von 10.7 (0,1 mol) Benzylamin und 10.1 g Triethylamin in 200 ml Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren bei -15°C eine Lösung von 19.0 g (0,1 mol) Phenylmethansulfonsäurechlorid getropft, wobei Triethylammoniumchlorid ausfällt. Man läßt 1 d bei Raumtemperatur rühren, filtriert und dampft das Filtrat unter vermindertem Druck ein.

Farblose Kristalle, Schmp. 139°C (aus Methanol),

Ausbeute 19.8 (76%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$

(261.339)

Ber.:

C 64.34 H 5.79 N 5.36 S 12.27

Gef.:

C 64.33 H 5.75 N 5.40 S 12.32

UV:

218, 257 nm

IR:

3290, 3065, 3035, 1320, 1140 cm^{-1}

NMR (CDCl_3):

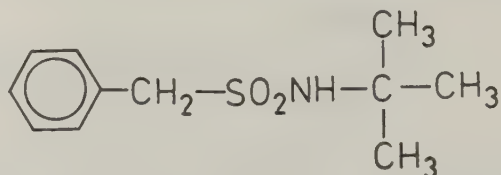
7.35 (s, 5H); 7.03 (m, 1H, D_2O);

4.15 (s, 2H); 4.10 (d, 2H, $^3J = 7 \text{ Hz}$)

MS:

261 (M^+)

47. N-tert.-Butyl-phenylmethansulfonamid (62)



Die Herstellung erfolgt analog 60 aus 7.4 g (0,1 mol) tert.-Butyleamin, 10.1 g (0,01 mol) Triethylamin und 19.0 g (0,1 mol) Phenylmethansulfonylchlorid.

Farblose Kristalle, Schmp. 108 °C (aus Ether),

Ausbeute 17 g (75%).

$C_{11}H_{17}NO_2S$

(227.322)

Ber.:

C 58.12 H 7.54 N 6.16 S 14.10

Gef.:

C 58.11 H 7.54 N 6.17 S 14.15

UV:

216, 254 nm

IR:

3220, 2980, 2940, 1320, 1125 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$):

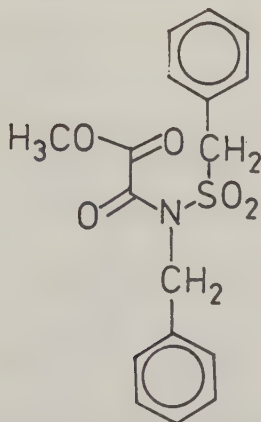
7.38 (s, 5H); 4.22 (s, 2H);

1.33 (s, 9H)

MS:

227 (M^+)

48. N-Benzyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (63)



1.3 g (0,005 mol) 60 werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise mit 0.2 g (0,005 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Nach 30 min werden 0.61 g (0,005 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid zugetropft. Es entsteht ein Gemisch aus 63 und 66. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Ether auf, filtriert und chromatographiert das Filtrat über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 63: 0.91; Rf 66: 0.08

Farblose Kristalle, Schmp. 91 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.97 g (56%).

$C_{17}H_{17}NO_5S$ (347.385)

Ber.: C 58.78 H 4.93 N 4.03 S 9.22

Gef.: C 59.06 H 4.93 N 4.05 S 9.22

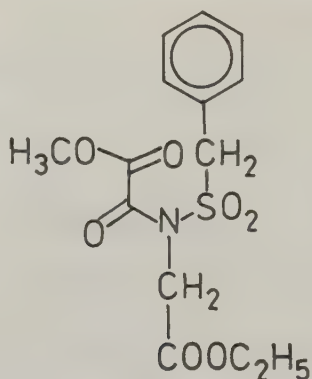
UV: 221 nm

IR: 3060, 3040, 2980, 2960, 1745, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.4 (s, 5H); 7.37 (s, 5H); 4.73 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 3.93 (s, 3H)

MS: 347 (M^+)

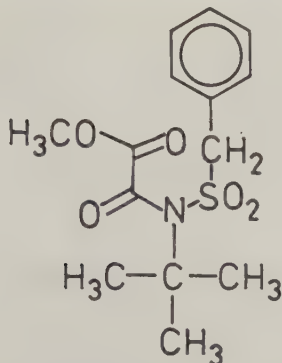
49. N-Ethoxycarbonyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (64)



1.29 g (0,005 mol) 61 ^{38a}) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,2 g (0,005 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Nach 30 min werden 0.61 g (0,005 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid zugeotropft. Es entsteht ein Gemisch aus 64 und 67. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Ether auf, filtriert und chromatographiert das Filtrat über eine Kieselgelsäule. Elutionsmittel: LM 1; Rf 64: 0.9; Rf 67: 0.09. Farblose Kristalle, Schmp. 64 °C (aus Ether/Methanol), Ausbeute 0.89 g (52%).

$C_{14}H_{17}NO_7S$	(343.358)
Ber.:	C 48.97 H 4.99 N 4.08 S 9.34
Gef.:	C 49.03 H 4.98 N 4.01 S 9.33
UV:	219 nm
IR:	2980, 2950, 1740, 1730, 1695 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.52 (s, 5H); 4.9 (s, 2H); 4.25 (q, 2H, $^3J = 7$ Hz); 4.07 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 1.27 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz)
MS:	343 (M^+)

50. N-tert.-Butyl-N-phenylmesyl-oxamsäuremethylester (65)



1.14 g (0,005 mol) 62 werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise mit 0.2 g (0,005 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Nach 30 min werden 0.61 g (0,005 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid zugetropft. Es entsteht ein Gemisch aus 65 und 68. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Ether auf, filtriert und chromatographiert das Filtrat über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 65: 0.9; Rf 68: 0.22

Farblose Kristalle, Schmp. 105 °C (aus Ether);

Ausbeute 0.67 g (43%).

$C_{14}H_{19}NO_5S$ (313.368)

Ber.: C 53.66 H 6.11 N 4.47 S 10.23

Gef.: C 53.45 H 6.12 N 4.66 S 10.26

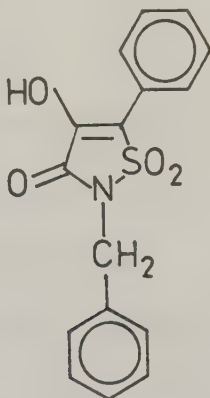
UV: 220 nm

IR: 2930, 1740, 1720 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.45 (s, 5H); 4.85 (s, 2H); 3.95 (s, 3H);
1.67 (s, 9H)

MS: 313 (M^+)

51. 2-Benzyl-4-hydroxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (66)



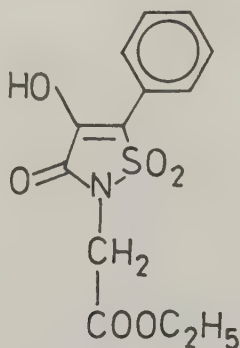
- a) 66 erhält man bei der Herstellung von 63 aus 1.3 g (0,005 mol) 60 als zweites Produkt. Abtrennung siehe Vorschrift 48. Ausbeute 0.39 g (25%).
- b) 1.74 g (0,005 mol) 63 werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,2 g (0,005 mol) Natriumhydrid versetzt. Nach 1 h wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und gegen Ether ausgeschüttelt. Diese Etherphase wird verworfen. Die wäßrige Phase wird mit 2n-Schwefelsäure versetzt und gegen Ether ausgeschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat ein. Dabei fällt 66 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 180 °C (aus Ether),
Ausbeute 0.8 g (51%), braune FeCl₃-Reaktion.

C₁₆H₁₃NO₄S (315.343)

Ber.: C 60.94 H 4.16 N 4.44 S 10.17
Gef.: C 60.89 H 4.26 N 4.26 S 10.20
UV: 230, 311 nm
IR: 3280, 3200, 1720, 1660 cm^{-1}
NMR 8.1 (m, 2H); 7.5 (m, 8H);
($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.1 (s, 1H, D_2O); 4.95 (s, 2H)
MS: 315 (M^+)

52. (2,3-Dihydro-4-hydroxy-3-oxo-5-phenyl-2-isothiazolyl)-
essigsäureethylester-1,1-dioxid (67)



a) 67 erhält man bei der Herstellung von 64 aus 1.29 g (0,005 mol) 61 ^{38a}) als zweites Produkt. Abtrennung siehe Herstellungsvorschrift 49.

Ausbeute 0.36 g (23%).

b) Herstellungsvorschrift analog 51.b) aus 1.72 g (0,005 mol) 64.

Farblose Kristalle, Schmp. 145 °C (aus Toluol),

Ausbeute 0.73 g (47%), braune FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₃NO₆S

(311.308)

Ber.:

C 50.16 H 4.21 N 4.50 S 10.30

Gef.:

C 50.03 H 4.38 N 4.46 S 10.40

UV:

224, 305 nm

IR:

3080, 2995, 1745, 1670 cm⁻¹

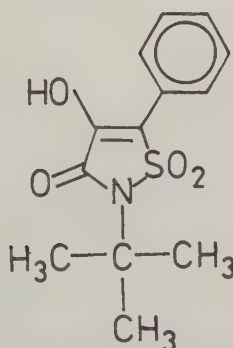
NMR (CDCl₃):

8.0 (m, 2H); 7.55 (m, 3H); 6.13 (s, 1H, D₂O); 4.47 (s, 2H); 4.33 (q, 2H, ³J = 7 Hz); 1.33 (t, 3H, ³J = 7 Hz)

MS:

311 (M⁺)

53. 2-tert.-Butyl-4-hydroxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (68)



a) 68 erhält man bei der Herstellung von 65 aus 1.14 g (0,005 mol) 62 als zweites Produkt. Abtrennung siehe Herstellungsvorschrift 50.

Ausbeute 0.27 g (20%).

b) Herstellungsvorschrift analog 51.b) aus 1.57 g (0,005 mol) 69.

Farblose Kristalle, Schmp. 164 °C (aus Ether),

Ausbeute 0.64 g (48%), braune FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₅NO₃S

(265.327)

Ber.:

C 55.50 H 5.37 N 4.98 S 11.40

Gef.:

C 55.47 H 5.40 N 4.85 S 11.32

UV:

229, 315 nm

IR:

3265, 3000, 1705, 1675 cm⁻¹

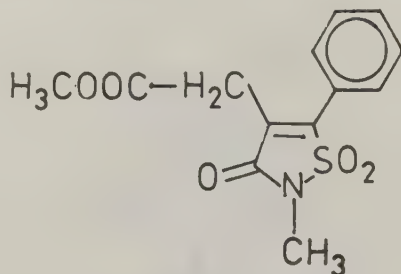
NMR (CDCl₃):

8.0 (m, 2H); 7.57 (m, 3H); 1.78 (s, 9H)

MS:

265 (M⁺)

54. (2,3-Dihydro-2-methyl-3-oxo-5-phenyl-4-isothiazolyl)-
essigsäuremethylester-1,1-dioxid (69)



2.39 g (0,01 mol) 45³⁴⁾ und 3.34 g (0,01 mol) Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran werden in 75 ml Benzol gelöst und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und reinigt das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 69: 0.84;

Farblose Kristalle, Schmp. 99 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.98 g (67%).

C₁₃H₁₃NO₅S

(295.309)

Ber.:

C 52.87 H 4.44 N 4.74 S 10.86

Gef.:

C 52.87 H 4.36 N 4.74 S 10.95

UV:

228, 263, 288 (sh) nm

IR:

2955, 1725 cm⁻¹

NMR (CDCl₃):

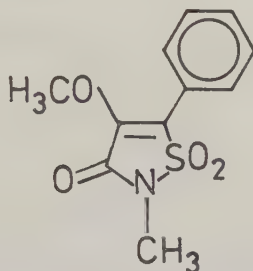
7.67 (s, 5H); 3.77 (s, 3H);

3.60 (s, 2H); 3.25 (s, 3H)

MS:

295 (M⁺)

55. 4-Methoxy-2-methyl-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (70)



2.39 g (0,01 mol) 45 ³⁴⁾ oder 2.25 g (0,01 mol) 58 ³⁴⁾ werden mit etherischer Diazomethanolösung versetzt. Beim Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert 70 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 83 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.28 g (90%):

$C_{11}H_{11}NO_4S$

(253.272)

Ber.: C 52.16 H 4.38 N 5.53 S 12.66

Gef.: C 52.28 H 4.43 N 5.40 S 12.62

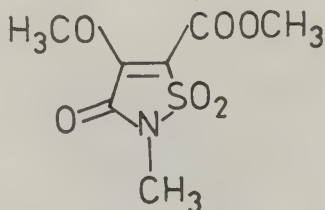
UV: 231, 307 nm

IR: 2960, 2930, 1735, 1640 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.85 (m, 2H); 7.55 (m, 3H);
4.15 (s, 3H); 3.23 (s, 3H)

MS: 253 (M^+)

56. 2,3-Dihydro-4-methoxy-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (71)



2.07 g (0,01 mol) 46 oder 2.21 g (0,01 mol) 56 werden mit etherischer Diazomethanlösung umgesetzt. Beim Einengen der Lösung fällt 71 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 120 °C (aus Ether),

Ausbeute 1.83 g (78%).

$C_7H_9NO_6S$

(235.210)

Ber.:

C 35.75 H 3.86 N 5.96 S 13.63

Gef.:

C 35.77 H 3.96 N 5.93 S 13.72

UV:

236, 285 nm

IR:

2970, 1745, 1705, 1615 cm^{-1}

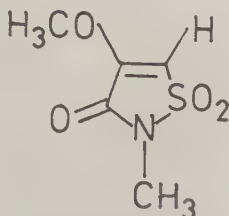
NMR ($CDCl_3$):

4.5 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 3.18 (s, 3H)

MS:

235 (M^+)

57. 4-Methoxy-2-methyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (72)



1.95 g (0,01 mol) 55 werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren portionsweise mit 0.4 g (0,01 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Nach 1 d wird das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und gegen Ether ausgeschüttelt. Diese Etherphase wird verworfen. Die wäßrige Phase wird mit 2n-Schwefelsäure angesäuert und gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und das Filtrat mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Einengen der Lösung fällt 72 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 134 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.176 g (10%).

$C_5H_7NO_4S$

(177.174)

Ber.:

C 33.90 H 3.98 N 7.91 S 18.09

Gef.:

C 34.05 H 4.06 N 7.81 S 18.03

UV:

225 nm

IR:

3065, 2980, 2940, 1725, 1615 cm^{-1}

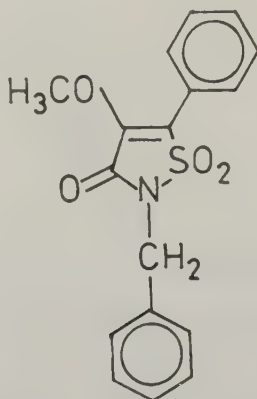
NMR ($CDCl_3$):

6.42 (s, 1H); 3.98 (s, 3H); 3.17 (s, 3H)

MS:

177 (M^+)

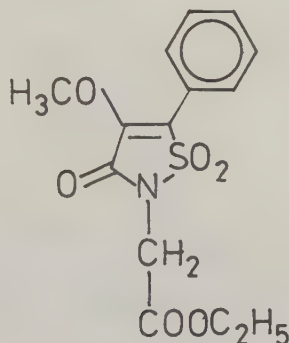
58. 2-Benzyl-4-methoxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (73)



0.315 g (0,001 mol) 66 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Einengen der Lösung fällt 73 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 142 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.296 g (90%).

$C_{17}H_{15}NO_4S$	(329.370)
Ber.:	C 62.00 H 4.59 N 4.25 S 9.73
Gef.:	C 62.01 H 4.53 N 4.25 S 9.65
UV:	<u>220</u> , 295 nm
IR:	3060, 2960, 1720, 1615 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.8 (m, 2H); 7.5 (m, 8H); 4.85 (s, 2H); 4.1 (s, 3H)
MS:	329 (M^+)

59. (2,3-Dihydro-4-methoxy-3-oxo-5-phenyl-2-isothiazolyl)-
essigsäureethylester-1,1-dioxid (74)



0.311 g (0,001 mol) 67 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Einengen der Lösung fällt 74 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 98 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.267 g (82%).

C₁₄H₁₅NO₆S

(325.335)

Ber.:

C 51.69 H 4.65 N 4.31 S 9.85

Geß.:

C 51.72 H 4.67 N 4.24 S 9.80

UV:

220, 302 nm

IR:

2990, 2950, 1755, 1655 cm⁻¹

NMR (CDCl₃):

7.9 (m, 2H); 7.6 (m, 3H); 4.42 (s, 2H);

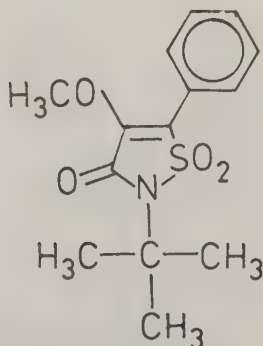
4.32 (q, 2H, ³J = 7 Hz); 4.17 (s, 3H);

1.32 (t, 3H, ³J = 7 Hz)

MS:

325 (M⁺)

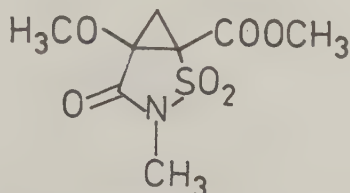
60. 2-tert.-Butyl-4-methoxy-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-
1,1-dioxid (75)



0.281 g (0,001 mol) 68 werden mit etherischer Diazomethanol-
lösung versetzt. Beim Einengen der Lösung fällt 75 aus.
Farblose Kristalle, Schmp. 100 °C (aus Methanol),
Ausbeute 0.235 g (80%).

$C_{14}H_{17}NO_4S$	(295.353)
Ber.:	C 56.93 H 5.80 N 4.74 S 10.85
Gef.:	C 57.05 H 5.74 N 4.78 S 10.74
UV:	<u>228</u> , 306 nm
IR:	2990, 2960, 1725, 1680 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.6 (m, 2H); 7.45 (m, 3H); 3.97 (s, 3H); 1.73 (s, 9H)
MS:	295 (M^+)

61. 5-Methoxy-3-methyl-4-oxo-2-thia-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (76)



0.235 g (0,001 mol) 71 werden mit Überschuß an etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Einengen der Lösung bleibt ein öliger Rückstand, der nach Zugabe von Methanol kristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 95 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.227 g (91%).

$C_8H_{11}NO_6S$

(249.237)

Ber.:

C 38.55 H 4.49 N 5.62 S 12.86

Gef.:

C 39.12 H 4.49 N 5.51 S 12.81

UV:

210, 234 (sh) nm

IR:

3100, 3015, 1760, 1730 cm^{-1}

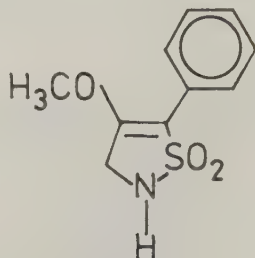
NMR ($CDCl_3$):

4.02 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 3.07 (s, 3H);
2.72 (d, 1H, $^2J = 8$ Hz); 2.28 (d, 1H,
 $^2J = 8$ Hz)

MS:

249 (M^+)

62. 4-Methoxy-5-phenyl-4-isothiazolin-1,1-dioxid (77)



2.57 g (0,01 mol) 61 ^{38a)} werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren portionsweise mit 0.8 g (0,02 mol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Nach 1 d wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und gegen Ether ausgeschüttelt. Diese Etherphase wird verworfen. Die wäßrige Phase wird mit 2n-Schwefelsäure angesäuert und gegen Methylenechlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Man dampft zur Trockene ein und trennt 77 über eine Kieselgelsäule ab.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 77: 0.4;

Farblose Kristalle, Schmp. 134 °C (aus Ether/Methanol),

Ausbeute 0.114 g (5%).

C₁₀H₁₁NO₃S

(225.262)

Ber.:

C 53.32 H 4.92 N 6.22 S 14.23

Gef.:

C 53.27 H 4.99 N 6.18 S 14.20

UV:

221, 250 nm

IR:

3280, 2960, 1660, 1640 cm⁻¹

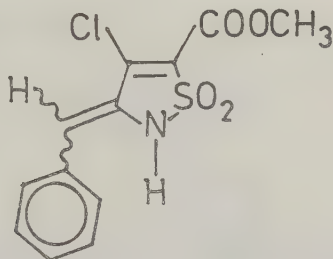
NMR (d₆-Aceton):

7.77 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 4.18 (d, nach D₂O-Austausch s, 2H); 3.87 (s, 3H)

MS:

225 (M⁺)

63. 3-Benzyliden-4-Chlor-2,3-dihydroisothiazol-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (79)



2.81 g (0,01 mol) 78 ⁴¹⁾ werden in 50 ml Phosphorylchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und reinigt 79 über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 79: 0.22;

Gelbe Kristalle, Schmp. 198 °C (aus Chloroform),

Ausbeute 2.28 g (76%).

$C_{12}H_{10}NO_4SCl$

(299.728)

Ber.:

C 48.09 H 3.36 N 4.67 S 10.70 Cl 11.83

Gef.:

C 47.89 H 3.48 N 4.73 S 10.55 Cl 11.84

UV:

205, 247, 270, 367 nm

IR:

3140, 1725, 1630, 1565 cm^{-1}

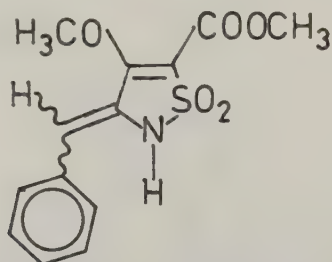
NMR ($CDCl_3$):

12.5 (s, 1H, CD_2O); 7.72 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 6.77 (s, 1H); 4.00 (s, 3H)

MS:

299 (M^+)

64. 3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-methoxyisothiazol-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (80)

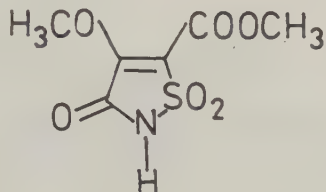


1.5 g (0,005 mol) 79 werden zu einer Lösung von 0.23 g (0,01 mol) Natrium in 50 ml Methanol gegeben. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, säuert mit stark saurem Kationenaustauscher an und filtriert. Beim Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck fällt 80 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 165 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.1 g (74%).

$C_{13}H_{13}NO_5S$	(295.309)
Ber.:	C 52.87 H 4.44 N 4.74 S 10.86
Gef.:	C 52.83 H 4.48 N 4.83 S 10.86
UV:	205, 237, <u>337</u> nm
IR:	3270, 1720, 1645, 1600 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.53 (m, 5H); 6.73 (s, 1H); 6.62 (s, 1H, D_2O); 4.38 (s, 3H); 3.97 (3, 3H)
MS:	295 (M^+)

65. 2,3-Dihydro-4-methoxy-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (81)



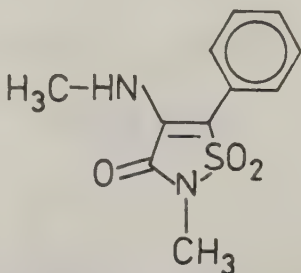
In die gelbe Lösung von 0.59 g (0,002 mol) 80 in 50 ml 1,2-Dichlorethan leitet man bei -15°C solange Ozon (3-5 min), bis die Lösung klar und farblos erscheint. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein öliger Rückstand, aus dem nach Zugabe von Ether Verbindung 81 ausfällt.

Farblose, Kristalle, Schmp. 182°C ,

Ausbeute 0.25 g (57%).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_6\text{S}$	(221.183)
Ber.:	C 32.58 H 3.19 N 6.33 S 14.49
Gef.:	C 32.63 H 3.28 N 6.29 S 14.46
UV:	208, <u>243</u> nm
IR:	3120, 1750, 1700, 1625 cm^{-1}
NMR	9.27 (s, 1H, D_2O); 4.45 (s, 3H);
$(\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO})$:	3.95 (s, 3H)
MS:	221 (M^+)

66. 2-Methyl-4-methylamino-5-phenyl-3(2H)-isothiazolon-1,1-dioxid (82)

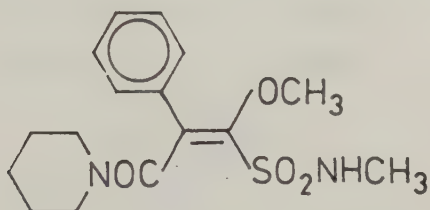


0.506 g (0,002 mol) 70 werden in 20 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit 33%-iger ethanolischer Methylaminlösung versetzt. Man läßt 1 d bei Raumtemperatur rühren, dampft ein und nimmt den öligen Rückstand in Methanol auf, wobei 82 auskristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 184 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.35 g (69%).

$C_{11}H_{12}N_2O_3S$	(252.288)
Ber.:	C 52.21 H 4.79 N 11.10 S 12.70
Gef.:	C 52.37 H 4.82 N 10.80 S 12.68
UV:	<u>234</u> , 315 nm
IR:	3370, 3060, 2925, 1720, 1660 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.52 (s, 5H); 5.4 (m, 1H, D_2O); 3.22 (s, 3H); 2.62 (d, 3H, $^3J = 6$ Hz)
MS:	252 (M^+)

67. 2-Methoxy-3-(N-methylsulfamoyl)zimtsäurepiperidid (83)



0.506 g (0,002 mol) 70 werden in 20 ml Ether gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit Piperidin versetzt.

Nach ca. 1 h beginnt 83 auszufallen.

Farblose Kristalle, Schmp. 170 °C,

Ausbeute 0.61 g (90%).

$C_{16}H_{22}N_2O_4S$ (338.422)

Ber.: C 56.79 H 6.55 N 8.28 S 9.47

Gef.: C 56.48 H 6.43 N 8.07 S 9.43

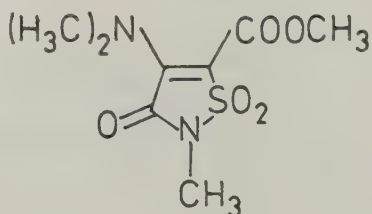
UV: 232 nm

IR: 3200, 2980, 2955, 1640, 1630 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.45 (m, 5H); 4.5 (m, 1H, D_2O); 3.68 (s, 3H); 3.6 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 1.7 (m, 6H)

MS: 338 (M^+)

66. 2,3-Dihydro-4-dimethylamino-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (84)



a) 1.1 g (0,005 mol) 56 werden in 30 ml Dioxan gelöst und mit einem Überschuß an Dimethylformamid dimethylacetal 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und reinigt 84 über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 84: 0.69;

Ausbeute 0.55 g (44%).

b) 1.1 g (0,005 mol) 56 werden in Methanol mit 40%-iger Dimethylaminlösung versetzt. Dabei beginnt 84 auszufallen.

Farblose Kristalle, Schmp. 126 °C,

Ausbeute 0.75 g (60%).

C₈H₁₂N₂O₅S

(248.253)

Ber.: C 38.71 H 4.87 N 11.28 S 12.91

Gef.: C 38.95 H 4.83 N 11.03 S 12.83

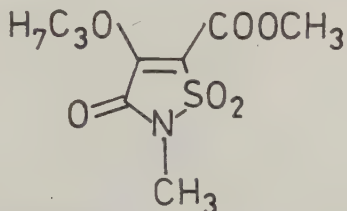
UV: 211, 240, 331 nm

IR: 2970, 1740, 1700, 1615 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3.92 (s, 3H); 3.4 (s, 6H); 3.15 (s, 3H);

MS: 248 (M⁺)

69. 2,3-Dihydro-4-Isopropyloxy-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (85)



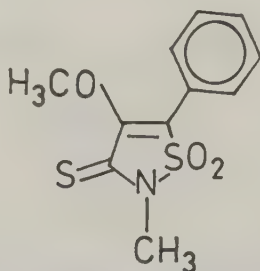
2.35 g (0,01 mol) 71 werden mit Isopropanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand mit Ether versetzt, wobei 85 auskristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 78 °C (aus Ether),

Ausbeute: 1.9 g (73%).

$C_9H_{13}NO_6S$	(263.264)
Ber.:	C 41.06 H 4.98 N 5.32 S 12.18
Gef.:	C 41.07 H 5.00 N 5.28 S 12.12
UV:	<u>245</u> , 289 nm
IR:	3000, 2975, 1735, 1725, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5.85 (m, 1H, $^3J = 6$ Hz); 3.9 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 1.38 (d, 6H, $^3J = 6$ Hz)
MS:	263 (M^+)

70. 4-Methoxy-2-methyl-5-phenyl-3(2H)-isothiazolthion-1,1-dioxid (86)



2.53 g (0,01 mol) 70 und 2.02 g (0,005 mol) Lawesson Reagens werden in 80 ml Toluol 12 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Ether extrahiert. Zur Abtrennung von 86 gibt man die Etherphase über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: Ether; Rf 86: 0.93;

rötliche Kristalle, Schmp. 89 °C (aus Ether),

Ausbeute 1.64 g (61%).

$C_{11}H_{11}NO_3S_2$ (269.333)

Ber.: C 49.05 H 4.12 N 5.20 S 23.81

Gef.: C 48.89 H 4.17 N 5.33 S 23.80

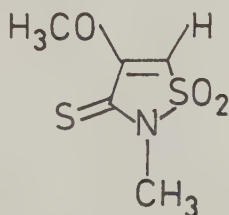
UV: 209, 293 nm

IR: 2950, 1625 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.6 (m, 5H); 3.83 (s, 3H); 3.47 (s, 3H)

MS: 269 (M^+)

71. 4-Methoxy-2-methyl-3(2H)-isothiazolthion-1,1-dioxid (87)



Herstellung analog Vorschrift 70. aus 0.354 g (0,002 mol) 72
und 0.404 g (0,001 mol) Lawesson Reagens.

Elutionsmittel: Ether; Rf 87: 0.82 (LM 1);

Gelbliche Kristalle, Schmp. 187 °C (aus Ether),

Ausbeute 0.27 g (70%).

$C_5H_7NO_3S_2$; (193.235)

Ber.: C 31.08 H 3.65 N 7.25 S 33.18

Gef.: C 31.19 H 3.75 N 7.14 S 33.12

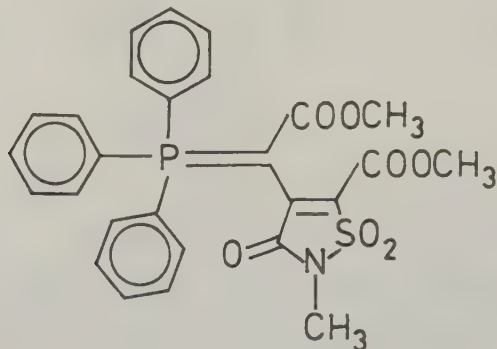
UV: 208, 281 nm

IR: 3120, 1615 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6.23 (s, 1H); 4.0 (s, 3H); 3.42 (s, 3H)

MS: 193 (M^+)

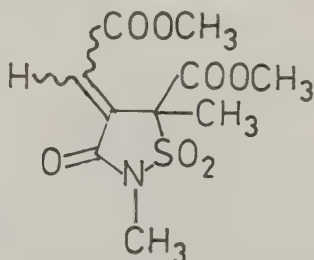
72. 2,3-Dihydro-4-(1-methoxycarbonyl-2,2,2-triphenyl-2-phosphavinyl)-2-methyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid (88)



- a) Zu einer Lösung von 0.47 g (0,002 mol) 71 in 25 ml Tetrahydrofuran tropft man bei -15°C eine Lösung von 0.668 g (0,002 mol) Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran in 20 ml Tetrahydrofuran. Man kühlt noch 2 h und läßt anschließend 1 d bei Raumtemperatur rühren. Es entsteht ein Gemisch aus 88 und 89. Man dampft zur Trockene ein und chromatographiert über eine Kieselgelsäule.
Elutionsmittel: LM 1; Rf 88: 0.78; Rf 89: 0.85;
Ausbeute 0.57 g (53%).
- b) 0.47 g (0,002 mol) 71 und 0.668 g (0,002 mol) Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran werden in Benzol gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und versetzt den öligen Rückstand mit Methanol, wobei 88 auszukristallisieren beginnt.
Orange Kristalle, Schmp. 240°C (aus Methanol),
Ausbeute 0.9 g (84%).

$C_{27}H_{24}NO_7PS$ (537.523)
Ber.: C 60.33 H 4.50 N 2.61 S 5.96 P 5.76
Gef.: C 60.32 H 4.51 N 2.61 S 5.79 P 5.79
UV: 227, 425 nm
IR: 2950, 1715, 1645, 1535 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$): 7.7 (s, 15H); 3.97 (s, 3H); 3.4 (s, 3H);
2.8 (s, 3H)
MS: 537 (M^+)

73. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methoxycarbonylmethylen-2,5-dimethyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (89)



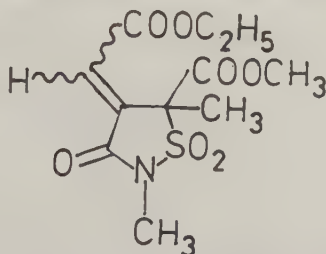
89 entsteht bei der Synthese von 88 aus 0.47 g (0,002 mol) 71 als zweites Produkt. Abtrennung siehe Vorschrift 72a).

Farblose Kristalle, Schmp. 98 °C (aus Methanol);

Ausbeute 0.19 g (33%).

$C_{10}H_{13}NO_7S$	(291.274)
Ber.:	C 41.24 H 4.50 N 4.81 S 11.01
Gef.:	C 41.25 H 4.48 N 4.81 S 10.96
UV:	229 nm
IR:	3080, 2980, 1765, 1720, 1660 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$)	7.18 (s, 1H); 3.85 (s, 6H); 3.25 (s, 3H); 2.05 (s, 3H)
MS:	291 (M^+)

74. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-ethoxycarbonylmethylen-2,5-dimethyl-3-oxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (90)



90 entsteht analog Vorschrift 72a) aus 0.47 g (0,002 mol) 71 und 0.696 g (0,002 mol) Ethoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran. Es entsteht ein Gemisch aus 90 und dem zu 88 analogen Ethylester, der jedoch nicht isoliert wurde.

Die Abtrennung von 90 erfolgt über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 90: 0.87;

Farblose Kristalle, Schmp. 112 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.16 g (27%).

$C_{11}H_{15}NO_7S$ (305.301)

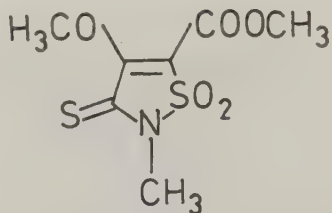
UV: 233 nm

IR: 2960, 1745, 1715, 1665 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$) 7.15 (s, 1H); 4.28 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz);
3.85 (s, 3H); 3.23 (s, 3H); 1.3 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz)

MS: 305 (M^+)

75. 2,3-Dihydro-4-methoxy-2-methyl-3-thioxoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (91)



Herstellung analog Vorschrift 70. aus 1.18 g (0,005 mol) 71 und 1.01 g (0,0025 mol) Lawesson Reagens.

Die Abtrennung von 91 erfolgt über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: Ether; Rf 91: 0.82;

Schwach orangefarbene Kristalle, Schmp. 99 °C (aus Ether), Ausbeute 0.26 g (21%).

$C_7H_9NO_5S_2$

(251.271)

Ber.:

C 33.46 H 3.61 N 5.57 S 25.52

Gef.:

C 33.72 H 3.51 N 5.41 S 25.45

UV:

208, 272, 293 (sh)

IR:

2950, 1725, 1615 cm^{-1}

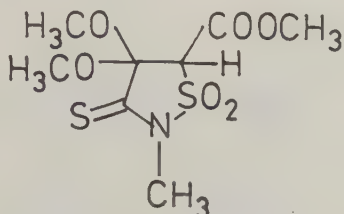
NMR ($CDCl_3$):

4.45 (s, 3H), 4.03 (s, 3H); 3.45 (s, 3H)

MS:

251 (M^+)

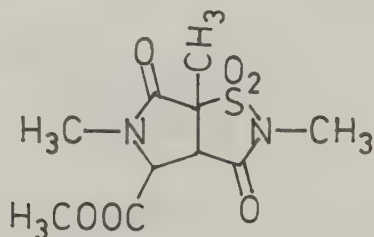
76. 2,3,4,5-Tetrahydro-4,4-dimethoxy-2-methyl-3-thioxoiso-
thiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (92)



0.251 g (0,001 mol) 91 werden in 10 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur stehengelassen. 92 kristallisiert im Eisbad aus. Farblose Kristalle, Schmp. 93 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.23 g (81%).

$C_8H_{13}NO_6S_2$	(283.313)
Ber.:	C 33.92 H 4.63 N 4.94 S 22.63
Gef.:	C 33.74 H 4.55 N 5.00 S 22.55
UV:	208, <u>269</u> nm
IR:	3000, 1745 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	4.71 (s, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.5 (s, 6H); 3.42 (s, 3H)
MS:	283 (M^+)

77. 1,3,7-Trimethyl-4,8-dioxo-2-thia-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (93)



0.291 g (0,001 mol) 89 werden in 10 ml Ether gelöst. Unter Rühren tropft man die berechnete Menge an 33%-iger Methylaminlösung zu. Nach kurzer Zeit fallen farblose Kristalle aus. Farblose Kristalle, Schmp. 148 °C (aus Ether); Ausbeute 0.26 g (90%).

$C_{10}H_{14}N_2O_6$

(290.296)

Ber.:

C 41.37 H 4.82 N 9.65 S 11.04

Gef.:

C 41.23 H 4.81 N 9.57 S 11.01

UV:

207 nm

IR:

2990, 1735, 1715 cm^{-1}

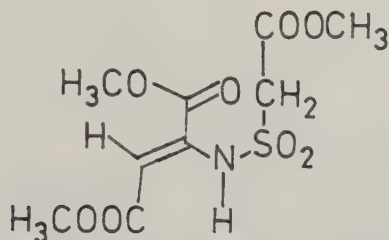
NMR ($CDCl_3$)

4.51 (d, 1H, $^3J = 3$ Hz); 3.93 (s, 3H);
3.51 (d, 1H, $^3J = 3$ Hz); 3.17 (s, 3H);
2.97 (s, 3H); 1.87 (s, 3H)

MS:

290 (M^+)

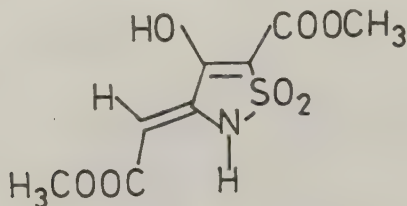
78. 2-(1-Methoxycarbonylmethansulfonamido)-fumarsäuredimethylester (94)



1.53 g (0,01 mol) 42 ³⁷⁾ und 1,6 g (0,01 mol) Oxalessigsäuredimethylester werden in 70 ml Benzol 3 d am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, der ölige Rückstand in Methanol aufgenommen, wobei 94 auskristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 98 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.85 g (63%).

$C_9H_{13}NO_8S$	(295.262)
Ber.:	C 36.61 H 4.38 N 4.74 S 10.86
Gef.:	C 36.67 H 4.42 N 4.56 S 10.96
UV:	203, <u>259</u> nm
IR:	3220, 3000, 2955, 1755, 1725, 1685, 1625 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	10.3 (s, 1H, D_2O); 5.9 (s, 1H); 4.6 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 3.85 (s, 3H)
MS:	295 (M^+)

79. 2,3-Dihydro-4-hydroxy-3-methoxycarbonylmethylen-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (95)



2.95 g (0,01 mol) 94 werden unter Rühren zu einer Lösung von 0.46 g (0,02 mol) Natrium in 50 ml Methanol gegeben. Innerhalb von 15 min fällt das Dinatriumsalz von 95 quantitativ aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 80 ml Methanol suspendiert und mit stark saurem Kationenaustauscher angesäuert. Verbindung 95 fällt dabei nahezu quantitativ analysenrein aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 250 °C (Zers.),

Ausbeute 2.52 g (96%), rote FeCl₃-Reaktion.

C₈H₉NO₇S

(263.220)

Ber.:

C 36.50 H 3.45 N 5.32 S 12.18

Gef.:

C 36.44 H 3.40 N 5.09 S 12.18

UV:

211, 284 nm

IR:

3260, 1685, 1635, 1615 cm⁻¹

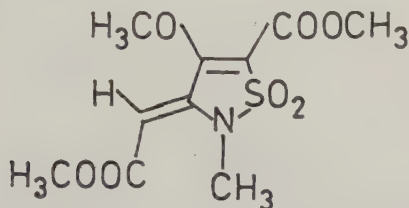
NMR (d₆-DMSO):

11.5 (s, 2H, D₂O); 5.47 (s, 1H, D₂O);
3.72 (s, 6H)

MS:

263 (M⁺)

80. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-2-methyl-3-methoxycarbonylmethylen-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (96)



2.63 g (0,01 mol) 95 werden in 150 ml Acetonitril suspendiert und mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Dabei tritt Lösung auf. Man dampft zur Trockene ein und versetzt den öli- gen Rückstand mit Acetonitril, wobei 96 auskristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 171 °C (aus Acetonitril), Ausbeute 2.53 g (87%).

$C_{10}H_{13}NO_7S$ (291.274)

Ber.: C 41.24 H 4.50 N 4.81 S 11.01

Gef.: C 41.41 H 4.49 N 4.80 S 11.02

UV: 213, 275 nm

IR: 3020, 2970, 1720, 1705, 1640, 1610 cm^{-1}

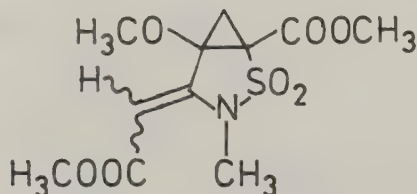
NMR ($CDCl_3$): 5.83 (s, 1H); 4.33 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.37 (s, 3H)

(d_7 -DMF): 5.87 (s, 1H, $D_2O!$); 4.4 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 3.78 (s, 3H); 3.3 (s, 3H)

(d_6 -DMSO): 5.9 (s, 1H, $D_2O!$); 4.3 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.22 (s, 3H)

MS: 291 (M^+)

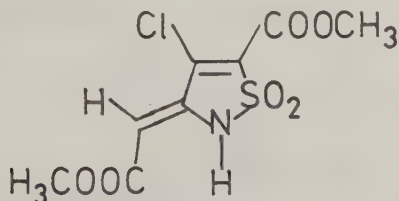
81. 5-Methoxy-4-methoxycarbonylmethylen-3-methyl-2-thia-3-aza bicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (97)



0.263 g (0,001 mol) 95 werden mit Überschuß an etherischer Diazomethanlösung versetzt. Man dampft zur Trockene ein und nimmt den öligen Rückstand in Methanol auf, wobei 97 ausfällt. Farblose Kristalle, Schmp. 118 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.25 g (81%).

$C_{11}H_{15}NO_7S$	(305.301)
Ber.:	C 43.28 H 4.95 N 4.59 S 10.50
Gef.:	C 43.17 H 4.96 N 4.68 S 10.44
UV:	213, <u>262</u> nm
IR:	3100, 3020, 2960, 1730, 1715, 1645 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5.53 (s, 1H); 3.98 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.5 (s, 3H); 3.25 (s, 3H); 2.65 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz); 1.9 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz)
MS:	305 (M^+)

82. (Z)-4-Chlor-2,3-dihydro-3-methoxycarbonylmethylen-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (98)



2.63 g (0,01 mol) 95 werden mit 75 ml Phosphorylchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, der Rückstand unter Erwärmen in Chloroform gelöst und 98 über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 96: 0.18;

Beigefarbene Kristalle, Schmp. 190 °C (aus Chloroform),

Ausbeute 1.83 g (65%).

$C_8H_8NO_6SCl$

(281.666)

Ber.:

C 34.11 H 2.86 N 4.97 S 11.38 Cl 12.59

Gef.:

C 34.28 H 2.78 N 4.99 S 11.33 Cl 12.52

UV:

264, 323 nm

IR:

3220, 2960, 1735, 1685, 1640, 1595 cm^{-1}

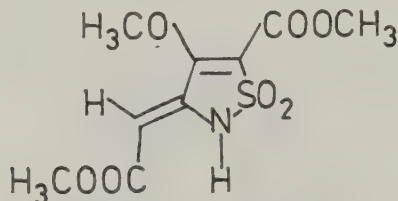
NMR

5.87 (s, 1H, $D_2O!$); 4.03 (s, 3H);

($CDCl_3/d_6$ -DMSO):

3.85 (s, 3H)

83. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (99)



2.81 g (0,01 mol) 98 werden unter Rühren zu einer Lösung von 0.46 g (0,02 mol) Natrium in 70 ml Methanol gegeben und kurzzeitig zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird nach 1 h mit stark saurem Kationenaustauscher angesäuert. Die entstandene Suspension wird mit Methanol auf 200 ml verdünnt, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt.

Dabei fällt 99 aus.

Beigefarbene Kristalle, Schmp. 180 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.27 g (82%).

$C_9H_{11}NO_7S$ (277.247)

Ber.: C 38.99 H 4.00 N 5.05 S 11.66

Gef.: C 38.99 H 3.91 N 5.10 S 11.47

UV: 213, 285 nm

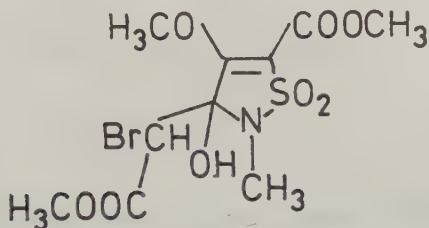
IR: 3260, 2965, 1725, 1675, 1655, 1615 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 5.62(s, 1H, $D_2O!$); 4.27 (s, 3H);

3.9 (s, 3H); 3.73 (s, 3H)

MS: 277 (M^+)

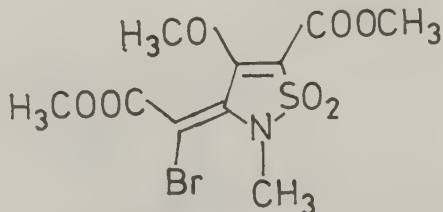
84. 3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (100)



2.91 g (0,01 mol) 96 werden in 20 ml Aceton gelöst, mit 60 ml Wasser verdünnt und portionsweise mit 1.78 g (0,01 mol) N-Bromsuccinimid versetzt. Nach 30 min wird das Aceton am Rotavapor abgezogen und die wäßrige Phase gegen Methylenechlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Ether versetzt, wobei 100 ausfällt. Farblose Kristalle, Schmp. 144 °C (aus Ether), Ausbeute 3.22 g (84%).

$C_{10}H_{14}NO_8SBr$	(388.185)
Ber.:	C 30.94 H 3.64 N 3.61 S 8.26 Br 20.58
Gef.:	C 30.60 H 3.53 N 3.71 S 8.37 Br 20.96
UV:	229 nm
IR:	3415, 3010, 2960, 1725, 1640 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5.28 (s, 1H, D_2O); 4.78 (s, 1H); 4.35 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 2.87 (s, 3H)
MS:	387/389 (M^+)

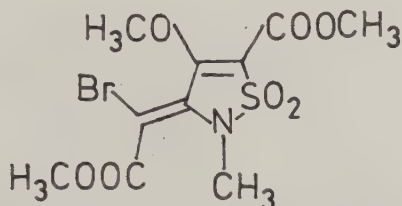
85. (2)-3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (101)



3.88 g (0,01 mol) 100 werden mit 50 ml Acetanhydrid, dem 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt sind, 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und nimmt den öligen Rückstand in Methanol auf, wobei 101 ausfällt. Farblose Kristalle, Schmp. 117 °C (aus Methanol), Ausbeute 3.4 g (92%).

$C_{10}H_{12}NO_7SBr$	(370.170)
Ber.:	C 32.45 H 3.27 N 3.78 S 8.66 Br 21.59
Gef.:	C 32.48 H 3.29 N 3.88 S 8.68 Br 21.63
UV:	207, <u>278</u> nm
IR:	2950, 1720, 1630, 1605 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	4.20 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 3.4 (s, 3H)
MS:	369/371 (M^+)

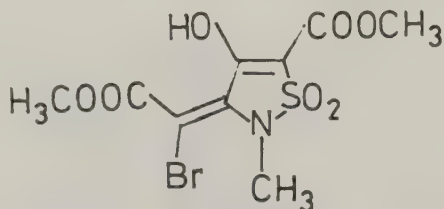
86. (E)-3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (102)



3.7 g (0,01 mol) 101 werden in einer Lösung von 0.23 g (0,01 mol) Natrium in 50 ml Methanol 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Man säuert mit stark saurem Kationenaustauscher an, filtriert und trennt 101 und 102 über eine Kieselgelsäule. Elutionsmittel: Chloroform; Rf 102: 0.82; Rf 101: 0.79; Farblose Kristalle, Schmp. 150 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.19 g (5%).

$C_{10}H_{12}NO_7SBr$	(370.170)
Ber.:	C 32.45 H 3.27 N 3.78 S 8.66 Br 21.59
Gef.:	C 32.35 H 3.45 N 3.62 S 8.58 Br 21.62
UV:	213, <u>296</u> nm
IR:	2960, 1720, 1610, 1585 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	4.33 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 3.05 (s, 3H)
MS:	369/371 (M^+)

87. 3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-2,3-dihydro-4-hydroxy-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (103)



3.7 g (0,01 mol) 101 werden in einer Lösung von 0.56 g (0,01 mol) Kaliumhydroxid in 75 ml Methanol 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt das Kaliumsalz von 101 in Wasser auf, säuert an und schüttelt gegen Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Farblose Kristalle, Schmp. 160 °C (aus Ether),

Ausbeute 2.63 g (74%), rote FeCl₃-Reaktion.

C₉H₁₀NO₇SBr . . . (356.143)

Ber.: C 30.35 H 2.83 N 3.93 S 9.00 Br 22.44

Gef.: C 30.59 H 2.77 N 3.93 S 8.97 Br 22.33

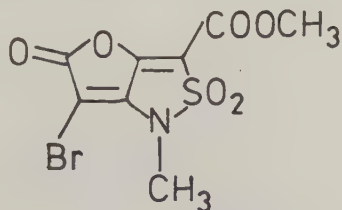
UV: 205, 288 nm

IR: 3175, 2955, 1725, 1680, 1630, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 8.43 (s, 1H, D₂O); 4.03 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 3.4 (s, 3H)

MS: 355/357 (M⁺)

88. 1,5-Dihydro-1-methyl-5-oxofuro [3,2-c] isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (104)



1.78 g (0,005 mol) 103 werden 5 min bei 190 °C im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und 104 über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Elutionsmittel: Chloroform;

Gelbliche Kristalle, Schmp. 192 °C,

Ausbeute 0.66 g (41%).

$C_8H_6NO_6SBr$

(324.101)

Ber.:

C 29.65 H 1.87 N 4.32 S 9.89 Br 24.65

Gef.:

C 30.02 H 1.92 N 4.15 S 9.83 Br 24.63

UV:

205, 286 nm

IR:

1830, 1725, 1665 cm^{-1}

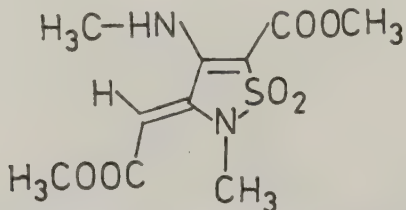
NMR ($CDCl_3$):

4.02 (s, 3H); 3.52 (s, 3H)

MS:

323/325 (M^+)

89. (Z)-2,3-Dihydro-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-4-methylaminoisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (105)



2.91 g (0,01 mol) 96 werden mit 33%-iger ethanolischer Methylaminlösung versetzt, wobei 105 ausfällt.

Beigefarbene Kristalle, Schmp. 170 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.55 g (88%).

$C_{10}H_{14}N_2O_6S$

(290.290)

Ber.:

C 41.38 H 4.86 N 9.65 S 11.04

Gef.:

C 41.09 H 4.59 N 9.59 S 11.12

UV:

219, 297 nm

IR:

2950, 1720, 1675, 1610 cm^{-1}

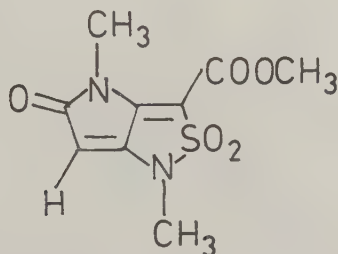
NMR ($CDCl_3$):

8.65 (m, 1H, D_2O); 5.82 (s, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.35 (d, nach D_2O -Austausch s, $^3J = 6$ Hz); 3.25 (s, 3H)

MS:

290 (M^+)

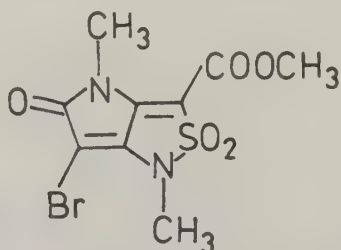
90. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-1H-pyrrolo [3,2-c] isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (106)



2.9 g (0,01 g) 105 werden in 50 ml Acetanhydrid, dem 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt sind, kurz auf 100 °C erhitzt. Man läßt noch 3 h bei Raumtemperatur rühren und dampft zur Trockene ein. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und 106 über eine Kieselgelsäule abgetrennt. Elutionsmittel: LM 1; Rf 106: 0.75; Gelbe Kristalle, Schmp. 170 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.65 (65%).

$C_9H_{10}N_2O_5S$	(258.248)
Ber.:	C 41.85 H 3.90 N 10.85 S 12.41
Gef.:	C 41.96 H 3.97 N 10.80 S 12.44
UV:	210, <u>290</u> nm
IR:	3120, 2950, 1730, 1630 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5.07 (s, 1H); 4.00 (s, 3H); 3.52 (s, 3H); 3.27 (s, 3H)
MS:	258 (M^+)

91. 6-Brom-4,5-dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-1H-pyrrolo [3,2-c]-isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (107)



3.7 g (0,01 mol) 101 werden in Methanol tropfenweise mit 33%-iger ethanolischer Methylaminlösung versetzt, wobei 107 ausfällt.

Gelbe Kristalle, Schmp. 205 °C (aus Methanol),
Ausbeute 3.1 g (92%).

$C_9H_9N_2O_5SBr$ (337.144)

Ber.: C 32.06 H 2.69 N 8.31 S 9.51 Br 23.70

Gef.: C 31.98 H 2.71 N 8.20 S 9.36 Br 23.74

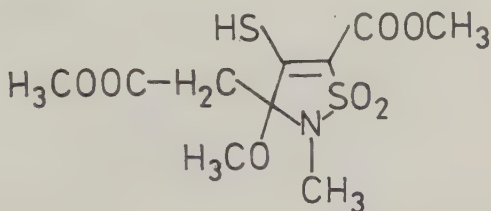
UV: 209, 295 nm

IR: 2965, 1750, 1730, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 3.98 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.47 (s, 3H)

MS: 336/338 (M^+)

92. 2,3-Dihydro-4-mercapto-3-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (108)



2. 1 g (0,01 mol) 96 werden in 75 ml Methanol suspendiert und bei Raumtemperatur unter Rühren portionsweise mit 2.4 g (0,01 mol) Natriumsulfid·9 H₂O versetzt. Das dabei ausfallende orangerote Salz wird abgesaugt, in 150 ml Methanol suspendiert und mit stark saurem Kationenaustauscher versetzt. Die Lösung wird filtriert und am Rotavapor eingeeengt. Dabei fällt 108 aus.

Beigefarbene Kristalle, Schmp. 108 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.95 g (60%).

C₁₀H₁₅NO₇S₂ (325.350)

Ber.: C 36.92 H 4.65 N 4.31 S 19.71

Gef.: C 36.92 H 4.65 N 4.46 S 19.62

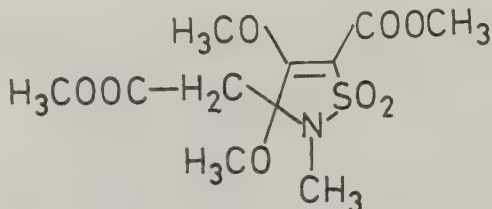
UV: 210, 272, 330 nm

IR: 2950, 2545, 1730, 1705, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 6.67 (s, 1H, D₂O); 4.03 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.2 (d, 1H, ²J = 14 Hz); 3.13 (s, 3H); 2.9 (d, 1H, ²J = 14 Hz); 2.85 (s, 3H)

MS: 325 (M⁺)

93. 2,3-Dihydro-3,4-dimethoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid
(109)



2.91 g (0,01 mol) 96 werden in 70 ml Methanol, dem 5 Tropfen konzentrierter Salzsäure zugesetzt sind, 3 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung fällt 109 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 132 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.92 g (62%).

$C_{11}H_{17}NO_8S$ (323.316)

Ber.: C 40.86 H 5.30 N 4.33 S 9.92

Gef.: C 40.87 H 5.21 N 4.30 S 9.99

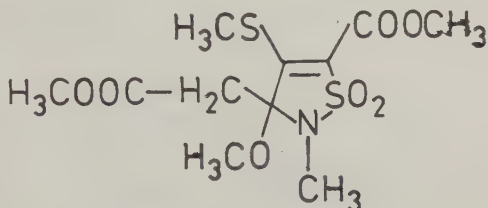
UV: 232 nm

IR: 2945, 1710, 1615 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 4.35 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 3.68 (s, 3H);
3.15 (s, 3H); 3.12 (d, 1H, $^2J = 14$ Hz);
2.82 (d, 1H, $^2J = 14$ Hz)

MS: 323 (M^+)

94. 2,3-Dihydro-3-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-methylthioisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (110)



3.25 g (0,01 mol) 108 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Abziehen des Lösungsmittels fällt 110 aus.

Beigefarbene Kristalle, Schmp. 162 °C (aus Methanol), Ausbeute 2.95 g (87%).

$C_{11}H_{17}NO_7S_2$ (339.377)

Ber.: C 38.93 H 5.05 N 4.13 S 18.89

Gef.: C 38.98 H 4.85 N 4.25 S 18.93

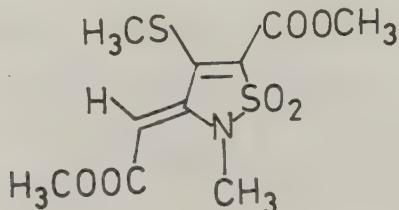
UV: 209, 300 nm

IR: 2950, 1735, 1710, 1555 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 4.00 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.22 (d, 1H, $^2J = 14$ Hz); 2.98 (d, 1H, $^2J = 14$ Hz); 2.83 (s, 3H); 2.70 (s, 3H)

MS: 339 (M^+)

95. (Z)-2,3-Dihydro-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-4-methylthioisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (111)



3.39 g (0,01 mol) 110 werden 30 min in 50 ml-Acetanhydrid, dem 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt sind, bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und versetzt den öligen Rückstand mit Methanol, wobei ein Z,E-Isomerengemisch im Verhältnis 4:1 auskristallisiert. Mehrmaliges Umkristallisieren liefert das Z-Isomere analysenrein.

Gelbe Nadeln, Schmp. 150 °C (aus Methanol),

Austr. 1.72 g (56%).

$C_{10}H_{13}NO_6S_2$ (307.335)

Ber.: C 39.08 H 4.26 N 4.56 S 20.86

Gef.: C 39.05 H 4.27 N 4.54 S 20.85

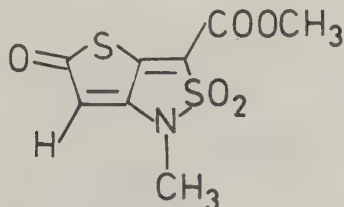
UV: 218, 310 nm

IR: 3015, 2955, 1720, 1705, 1625, 1555 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6.17 (s, 1H); 4.03 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.35 (s, 3H); 2.62 (s, 3H)

MS: 307 (M^+)

96. 1,5-Dihydro-1-methyl-5-oxothieno[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (112)



3.25 g (0,01 mol) 108 werden mit 50 ml Acetanhydrid, dem 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt sind, kurzzeitig auf 130 °C im Ölbad erhitzt. Man läßt noch 3 h bei Raumtemperatur rühren und dampft zur Trockene ein.

Der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert und 112 über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Elutionsmittel: Chloroform; Rf 112: 0.75 (LM 1);

Orangegelbe Kristalle, Schmp. 169 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.52 g (20%).

$C_8H_7NO_5S_2$ (261.266)

Ber.: C 36.78 H 2.70 N 5.36 S 24.54

Gef.: C 36.86 H 2.78 N 5.10 S 24.42

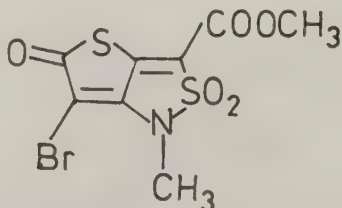
UV: 216, 297 nm

IR: 3100, 1720, 1635, 1595 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 5.5 (s, 1H); 4.05 (s, 3H); 3.33 (s, 3H)

MS: 261 (M^+)

97. 6-Brom-1,5-dihydro-1-methyl-5-oxothieno[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (113)



3.7 g (0,01 mol) 101 werden in 75 ml Methanol suspendiert und unter Rühren bei -15°C portionsweise mit 2.4 g (0,01 mol) Natriumsulfid $\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Nach 5 min wird das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand mit Chloroform extrahiert und 113 über eine Kieselgelsäule gereinigt.

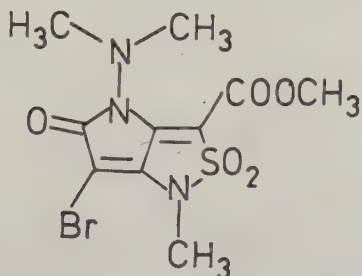
Elutionsmittel: Chloroform; Rf 113: 0.76 (LM 1);

Orange Kristalle, Schmp. 151°C (aus Ether),

Ausbeute 0.85 g (25%).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_5\text{S}_2\text{Br}$	(340.162)					
Ber.:	C 28.25	H 1.78	N 4.12	S 18.85	Br 23.49	
Gef.:	C 28.26	H 1.91	N 4.26	S 18.87	Br 23.64	
UV:	223, <u>306</u> nm					
IR:	1710, 1630, 1605 cm^{-1}					
NMR (CDCl_3):	4.05 (s, 3H); 3.63 (s, 3H)					
MS:	339/341 (M^+)					

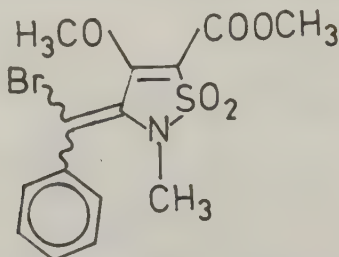
98. 6-Erom-4,5-dihydro-1-methyl-4-dimethylamino-5-oxo-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (114)



3.7 g (0,01 mol) 101 werden in Methanol unter Rühren tropfenweise mit N,N-Dimethylhydrazin versetzt. Dabei fällt 114 aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 145 °C (aus Methanol), Ausbeute 3.3 g (90%).

$C_{10}H_{12}N_3O_5SBr$	(366.186)
Ber.:	C 32.80 H 3.30 N 11.48 S 8.76 Br 21.82
Gef.:	C 32.75 H 3.29 N 11.46 S 8.80 Br 21.70
UV:	207, <u>300</u> nm
IR:	2900, 1735, 1655 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	3.98 (s, 3H); 3.45 (s, 3H); 2.97 (s, 6H)
MS:	365/367 (M^+)

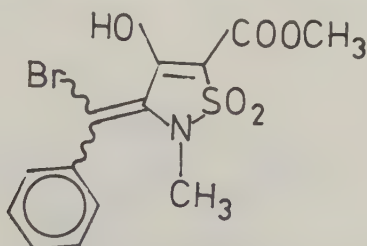
99. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methyl-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (115)



4.06 g (0.01 mol) 3-(α -Brombenzyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-4-methoxyisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid³⁷⁾ werden in 70 ml Acetanhydrid, dem 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt sind, 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und versetzt den öligen Rückstand mit Methanol, wobei 115 auskristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 101 °C (aus Methanol), Ausbeute 3.45 g (89%).

$C_{14}H_{14}NO_5SBr$	(388.232)
Ber.:	C 43.31 H 3.63 N 3.61 S 8.26 Br 20.58
Gef.:	C 43.23 H 3.69 N 3.67 S 8.22 Br 20.56
UV:	<u>206</u> , 219 (sh), 300 nm
IR:	2960, 1715, 1625, 1590 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.42 (s, 5H); 3.93 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 3.37 (s, 3H)
MS:	387/389 (M^+)

100. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (116)

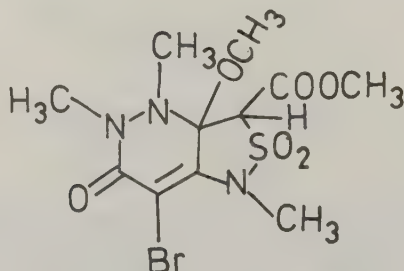


3.88 g (0,01 mol) 115 und 1.33 g (0,01 mol) N,N'-Dimethylhydrazinium-dichlorid werden in 70 ml Methanol suspendiert und bei -5 °C langsam mit 2.02 g (0,02 mol) Triethylamin versetzt. Da bei Raumtemperatur keine Reaktion erfolgt, wird 30 min unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, säuert mit 2n-H₂SO₄ an und schüttelt gegen Chloroform aus. Beim Einengen der organischen Phase beginnt 116 auszufallen.

Beigegelbe Kristalle, Schmp. 162 °C (aus Ether/Methanol), Ausbeute 2.95 g (79%), rote FeCl₃-Reaktion.

C ₁₃ H ₁₂ NO ₅ SBr	(374.296)
Ber.:	C 41.72 H 3.23 N 3.74 S 8.57 Br 21.35
Gef.:	C 41.64 H 3.24 N 3.76 S 8.47 Br 21.33
UV:	244, <u>303</u> nm
IR:	3500-2600, 1660, 1605, 1570 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃)	7.42 (s, 5H); 3.93 (s, 3H); 3.37 (s, 3H)
MS:	375/373 (M ⁺)

101. 4-Brom-1,2,3,5,7,7a-hexahydro-7a-methoxy-1,2,5-trimethyl-3-oxoisothiazolo[4,3-c]pyridazin-7-carbonsäuremethylester-6,6-dioxid (117)



3.7 g (0,01 mol) 101 und 1.33 g (0,01 mol) N,N'-Dimethylhydrazinium-dichlorid werden in 70 ml Methanol suspendiert und bei -5 °C langsam mit 2.02 g (0,02 mol) Triethylamin versetzt. Man läßt noch 1 d rühren, wobei 117 nahezu vollständig ausfällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 192 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.7 g (67%).

$C_{11}H_{16}N_3O_6SBr$ (398.228)

Ber.: C 33.18 H 4.05 N 10.55 S 8.05 Br 20.06

Gef.: C 33.18 H 4.05 N 10.51 S 8.12 Br 20.18

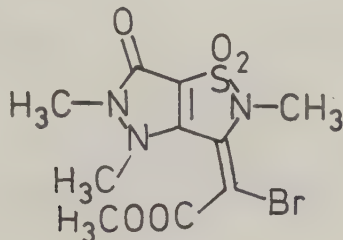
UV: 228, 279 nm

IR: 2940, 1725, 1690, 1620 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 4.23 (s, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.42 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 2.87 (s, 3H)

MS: 397/399 (M^+)

102. 2-Brom-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2,4,5-trimethyl-6-oxo-2H-pyrazolo[3,4-d]isothiazol-3-yliden)-essigsäuremethylester-1,1-dioxid (118)



118 läßt sich aus der Mutterlauge von 117 über eine Kieselgelsäule abtrennen.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 118: 0.26;

Gelbe Nadeln, Schmp. 249 °C (aus Methanol),

Ausbeute; 0.23 g (8%).

C₁₀H₁₂N₃O₅SBr

(366.186)

Ber.: C 32.80 H 3.30 N 11.48 S 8.76 Br 21.82

Gef.: C 32.85 H 3.37 N 11.23 S 8.68 Br 21.90

UV: 228, 264, 321, 368 nm

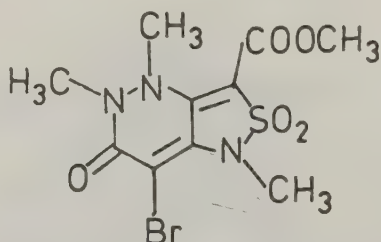
IR: 3035, 2950, 1690, 1655, 1625, 1580 cm⁻¹

NMR 3.88 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.67 (s, 3H);

(CDCl₃/d₆-DMSO): 3.57 (s, 3H)

MS: 365/367 (M⁺)

103. 4-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1,2;5-trimethyl-3-oxo-
isothiazolo [4,3-c]pyridazin-7-carbonsäuremethylester-
6,6-dioxid (119)



0.398 g (0,001 mol) 117 werden 5 min bei 220 °C im Ölbad geschmolzen. Die Schmelze wird in Methylenchlorid aufgenommen und 119 über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 119: 0.08;

Gelbe Kristalle, Schmp. 195 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.24 g (62%).

C₁₀H₁₂N₃O₅SBBr (366.186)

Ber.: C 32.80 H 3.30 N 11.48 S 8.76 Br 21.82

Gef.: C 32.88 H 3.40 N 11.43 S 8.79 Br 21.35

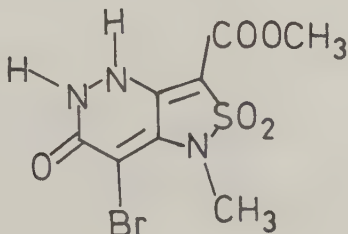
UV: 218, 282 (sh), 332 nm

IR: 2950, 1715, 1680, 1580, 1550 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 3.92 (s, 3H); 3.45 (s, 6H); 3.3 (s, 3H)

MS: 365/367 (M⁺)

104. 4-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-5-methyl-3-oxoisothiazolo-
[4,3-c]pyridazin-7-carbonsäuremethylester-6,6-dioxid
(120)



- a) 3.7 g (0,01 mol) 101 werden in 70 ml Methanol suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit 0.5 g (0,01 mol) Hydrazinhydrat versetzt. Nach 2 h dampft man zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Wasser/Methylenchlorid auf und säuert mit 2n-Schwefelsäure an. Die organische Phase wird abgetrennt, über Calciumchlorid getrocknet und eingengt. Dabei fällt 120 aus.
Ausbeute 2.57 g (76%).
- b) 2.05 g (0,005 mol) 122 werden in einer Lösung von 0.28 g (0,005 mol) Kaliumhydroxid in 50 ml Methanol kurz zum Sieden erhitzt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand mit Wasser auf, säuert an und schüttelt gegen Methylenchlorid aus. Die getrocknete organische Phase wird am Rotavapor eingengt, wobei 120 auszukristallisieren beginnt.
Beigefarbene Kristall, Schmp. 200 °C (aus Methylenchlorid),
Ausbeute 1.32 g (78%), dunkelgrüne FeCl₃-Reaktion.

$C_8H_8N_3O_5SBr$ (338.132)

Ber.: C 28.42 H 2.38 N 12.43 S 9.48 Br 23.63

Gef.: C 28.52 H 2.46 N 12.54 S 9.50 Br 23.60

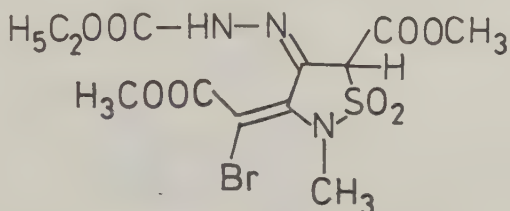
UV: 226, 272 nm

IR: 3150, 2990, 2870, 1760, 1640, 1615, 1565 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) 13.5 (m, 1H, D_2O); 6.3 (m, 1H, D_2O);
3.85 (s, 3H); 3.53 (s, 3H)

MS: 337/339 (M^+)

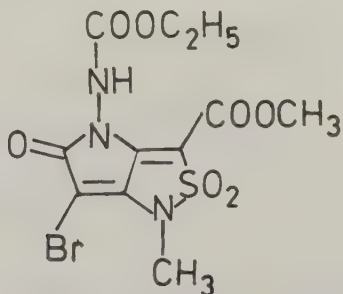
105. 3-(1-Brom-1-methoxycarbonylmethylen)-4-ethoxycarbonyl-
hydrazono-2,3,4,5-tetrahydro-2-methylisothiazol-5-car-
bonsäuremethylester-1,1-dioxid (121)



3.7 g (0,01 mol) 101 werden in 70 ml Methanol suspendiert und unter Rühren mit 2.08 g (0,02 mol) Hydrazincarbonsäureethylester umgesetzt. Man läßt 1 d bei Raumtemperatur rühren, dampft zur Trockene ein und trennt das Gemisch der beiden Verbindungen 121 und 122 über eine Kieselgelsäule. Elutionsmittel: LM 1; Rf 121: 0.51; Rf 122: 0.75; Farblose Kristalle, Schmp. 148 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.64 g (37%).

$C_{12}H_{16}N_3O_8SBr$	(442.237)
Ber.:	C 32.59 H 3.65 N 9.50 S 7.25 Br 18.07
Gef.:	C 32.49 H 3.56 N 9.52 S 7.09 Br 17.89
UV:	217, <u>286</u> nm
IR:	3220, 3150, 3020, 2955, 1760, 1710, 1605, 1590 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8.32 (s, 1H, D_2O); 4.47 (s, -1H); 4.27 (q, 2H, $^3J = 7$ Hz); 3.85 (s, 6H); 3.32 (s, 3H); 1.3 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz)
MS:	441/443 (M^+)

106. 6-Brom-4-ethoxycarboxamido-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-pyrrolo [3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (122)



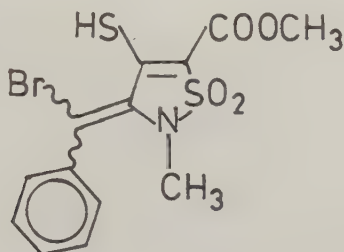
118 entsteht neben 121 aus 3.7 g (0,01 mol) 101 und Hydrazincarbonsäureethylester. (siehe Herstellung von 121).

Gelbe Kristalle, Schmp. 192 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.68 g (41%).

$C_{11}H_{12}N_3O_7SBr$	(410.195)
Ber.:	C 32.21 H 2.95 N 10.24 S 7.82 Br 19.48
Gef.:	C 32.28 H 2.92 N 10.28 S 7.75 Br 19.41
UV:	208, <u>299</u> nm
IR:	3280, 3000, 1780, 1730, 1710, 1655 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.3 (s, 1H, D_2O); 4.3 (q, 2H, $^3J = 7$ Hz); 3.98 (s, 3H); 3.5 (s, 3H); 1.32 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz)
MS:	409/411 (M^+)

107. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-4-mercapto-2-methyl-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (123)



3.88 g (0,01 mol) 115 und 2.4 g (0,01 mol) Natriumsulfid
9 H₂O werden in Methanol suspendiert und 1 h bei Raumtem-
peratur gerührt. Man säuert mit stark saurem Kationenaustau-
scher an, wobei 123 ausfällt.

Beigefarbene Kristalle, Schmp. 127 °C (aus Methanol),
Ausbeute 3.0 g (77%).

C₁₃H₁₂NO₄S₂Br

(390.266)

Ber.:

C 40.01 H 3.10 N 3.59 S 16.43 Br 20.47

Gef.:

C 39.99 H 3.36 N 3.61 S 16.25 Br 20.63

UV:

206, 323 nm

IR:

2950, 2435, 1680, 1620, 1595, 1530 cm⁻¹

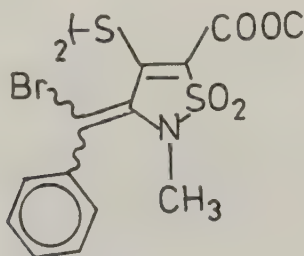
NMR (CDCl₃):

7.83 (s, 1H, D₂O); 7.47 (s, 5H); 4.02
(s, 3H); 3.47 (s, 3H)

MS:

389/391 (M⁺)

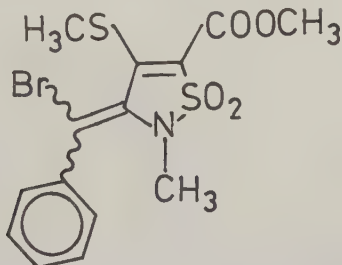
108. 4,4'-Dithio-bis-[3-(α -brombenzyliden)-2,3-dihydro-1-methylisothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid]
(124)



3.88 g (0,01 mol) 115 und 2.4 g (0,01 mol) Natriumsulfid · 9 H₂O werden in Methanol suspendiert und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein, löst den Rückstand in 60 ml Wasser auf und oxidiert mit Jod/Azobisisobutyronitril. Dabei beginnt 124 auszufallen. Orange Kristalle, Schmp. 170 °C (aus Methanol), Ausbeute 2.8 g (72%).

C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₈ S ₄ Br ₂	(778.516)
Ber.:	C 40.11 H 2.85 N 3.60 S 16.47 Br 20.53
Gef.:	C 40.13 H 2.95 N 3.63 S 16.38 Br 20.38
UV:	<u>206</u> , 283, 360, 400 (sh)
IR:	2950, 1710, 1565, 1520 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃):	7.4 (m, 10H); 3.85 (s, 3H); 3.4 (s, 3H);
MS:	388/390 (M ⁺ /2)

109. 3-(α -Brombenzyliden)-2,3-dihydro-2-methyl-4-methylthio-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (125)



1.95 g (0,005 mol) 123 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck fällt 125 aus.

Gelbe Kristalle, Schmp. 181 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.86 g (92%).

$C_{14}H_{14}NO_4S_2Br$

(404.293)

Ber.:

C 41.59 H 3.49 N 3.46 S 15.86 Br 19.76

Gef.:

C 41.53 H 3.41 N 3.58 S 15.78 Br 19.78

UV:

207, 273 (sh), 344 nm

IR:

3050, 2940, 1710, 1600, 1585, 1520 cm^{-1}

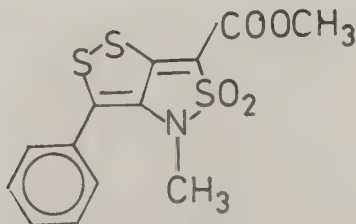
NMR ($CDCl_3$):

7.43 (s, 5H); 3.97 (s, 3H); 3.37 (s, 3H);
2.17 (s, 3H)

MS:

403/405 (M^+)

110. 4-Methyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäuremethylester-5,5-dioxid (126)



3.88 g (0,01 mol) 115 und 4.8 g (0,01 mol) Natriumsulfid 9 H₂O werden in Methanol suspendiert und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein, oxidiert mit Jod/Azo-bisisobutyronitril und schüttelt gegen Chloroform aus. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet und 126 daraus über eine Kieselgelsäule abgetrennt.

Elutionsmittel: Chloroform; R_f 126: 0.90;

Gelbe Nadeln, Schmp. 185 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.17 g (5%).

C₁₃H₁₁NO₄S₃

(341.414)

Ber.:

C 45.73 H 3.25 N 4.10 S 28.17

Gef.:

C 45.73 H 3.34 N 4.23 S 28.01

UV:

207, 398 nm

IR:

2940, 1660, 1585, 1520 cm⁻¹

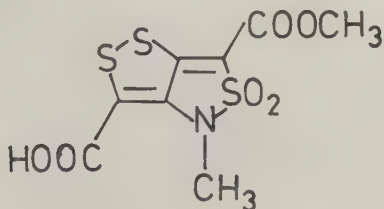
NMR (CDCl₃):

7.58 (s, 5H); 4.0 (s, 3H); 2.92 (s, 3H)

MS:

341 (M⁺)

111. 4-Methyl-6-methoxycarbonyl-4H-1,2-dithiolo[3,2-c]-
isothiazol-3-carbonsäure-5,5-dioxid (127)



3.7 g (0,01 mol) 101 und 4.8 g (0,02 mol) Natriumsulfid
9 H₂O werden in 50 ml Methanol suspendiert und 15 min un-
ter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den
Rückstand mit Wasser auf und oxidiert 10 min unter Zusatz
von Jod/Azobisisobutyronitril. Die noch alkalische Lösung
wird gegen Chloroform ausgeschüttelt (Verbindung 128).

Die wäßrige Phase wird mit 2n-Schwefelsäure angesäuert und
gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Beim Einengen der Me-
thylenchloridphase fällt 127 aus.

Orange Kristalle, Schmp. 135 °C (Dec.),

Ausbeute 0.3 g (10%).

C₈H₇NO₆S₃ (309.325)

Ber.: C 31.06 H 2.28 N 4.53 S 31.09

Gef.: C 31.08 H 2.38 N 4.48 S 31.01

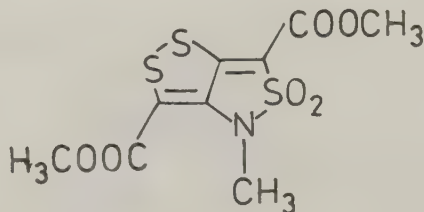
UV: 212, 242 (sh), 403, 420 (sh)

IR: 3600-3300, 3150-2750, 1710, 1675, 1585,
1530 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 5.73 (s, 1H, D₂O); 3.92 (s, 3H);
3.28 (s, 3H)

MS: 309 (M⁺)

112. 4-Methyl-4H-1,2-dithiolo 3,2-c isothiazol-3,6-dicarbonsäuredimethylester-5,5-dioxid (128)



Herstellung siehe Vorschrift 111., wobei 128 beim Einengen der Chloroformphase ausfällt.

Gelbe Kristalle, Schmp. 224 °C (aus Methanol),

Ausbeute 0.32 g (10%).

$C_9H_9NO_6S_3$

(323.352)

Ber.:

C 33.43 H 2.81 N 4.33 S 29.74

Gef.:

C 33.25 H 2.83 N 4.29 S 29.73

UV:

215, 244, 410, 430 nm

IR:

2950, 1725, 1665, 1580, 1535 cm^{-1}

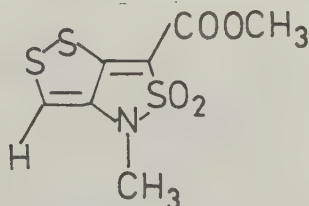
NMR ($CDCl_3$):

4.02 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 3.6 (s, 3H)

MS:

323 (M^+)

113. 4-Methyl-4H-1,2-dithiolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäuremethylester-5,5-dioxid (129)



0.309 g (0,001 mol) 127 werden 5 min bei 150 °C im Ölbad erhitzt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und 129 über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Elutionsmittel: LM 1; RF 129: 0.61;

Orange gelbe Kristalle, Schmp. 184 °C (aus Methanol),

Ausbeute, 0.11 g (42%).

$C_7H_7NO_4S_3$ (265.316)

Ber.: C 31.69 H 2.66 N 5.28 S 36.25

Gef.: C 31.68 H 2.62 N 5.33 S 36.15

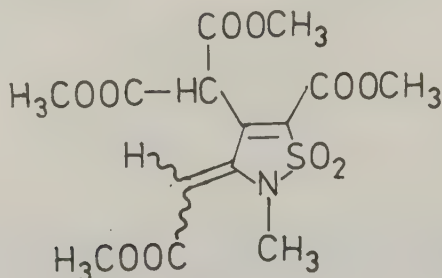
UV: 214, 382 nm

IR: 3080, 2950, 1670, 1595, 1520 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6.85 (s, 1H); 4.00 (s, 3H); 3.32 (s, 3H)

MS: 265 (M^+)

114. (2,3-Dihydro-5-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-4-isothiazolyl)-malonsäuredimethylester.
(130)



2.95 g (0,01 mol) 96 und 1.32 g (0,01 mol) Malonsäuredimethylester werden unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 0.23 g Natrium in 70 ml Methanol gegeben. Die tiefrote Suspension wird nach 24 h zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, angesäuert und gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen, wobei 130 auskristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 140 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.85 g (73%).

C₁₄H₁₇NO₁₀S

(391.347)

Ber.:

C 42.97 H 4.38 N 3.58 S 8.19

Gef.:

C 42.90 H 4.28 N 3.74 S 8.28

UV:

222, 258, 330 nm

IR:

2950, 1755, 1730, 1705, 1620 cm⁻¹

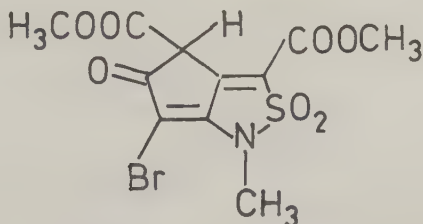
NMR (CDCl₃):

6.07 (s, 1H); 5.7 (s, 1H); 4.05 (s, 3H); 3.85 (s, 6H); 3.8 (s, 3H); 3.35 (s, 3H)

MS:

391 (M⁺)

115. 6-Brom-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta[c]isothiazol-3,4-dicarbon säuredimethylester-2,2-dioxid
(131)



3.7 g (0,01 mol) 101 und 1.32 g (0,01 mol) Malonsäuredimethylester werden unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 0.46 g (0,02 mol) Natrium in 50 ml Methanol gegeben. Die tiefrote Suspension wird nach 12 h mit stark saurem Ionenaustauscher versetzt, bis die Lösung klar und farblos erscheint. Man filtriert und engt das Filtrat am Rotavapor ein, wobei 131 ausfällt.

Beigegelbe Kristalle, Schmp. 140 °C,

Ausbeute 2.47 g (65%).

$C_{11}H_{10}NO_7SBr$

(380.165)

Ber.: C 34.75 H 2.65 N 3.68 S 8.43 Br 21.02

Gef.: C 34.78 H 2.77 N 3.66 S 8.37 Br 20.96

UV: 214, 270, 315 nm

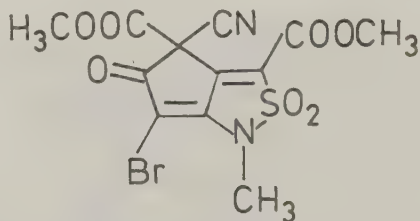
IR: 2970, 1760, 1730, 1675, 1635 cm^{-1}

NMR 4.47 (s, 1H, D_2O); 4.02 (s, 3H);

($CDCl_3/d_6$ -DMSO): 3.87 (s, 3H); 3.65 (s, 3H)

MS: 379/381 (M^+)

116. 6-Brom-4-cyano-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta[c]isothiazol-3,4-dicarbon säuredimethylester-2,2-dioxid (132)



3.7 g (0,01 mol) 101 und 0.99 g (0,01 mol) Cyanessigsäuremethylester werden unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 0.23 g (0,01 mol) Natrium in 50 ml Methanol gegeben. Die tiefrote Suspension wird nach 24 h mit stark saurem Kationenaustauscher versetzt, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Dabei fällt 132 aus.

Beigegelbe Kristalle, Schmp. 204 °C (aus Methanol),

Ausbeute 3.0 g (74%).

$C_{12}H_9N_2O_7SBr$ (405.175)

Ber.: C 35.57 H 2.23 N 6.91 S 7.91 Br 19.72

Gef.: C 35.80 H 2.45 N 6.89 S 7.96 Br 19.68

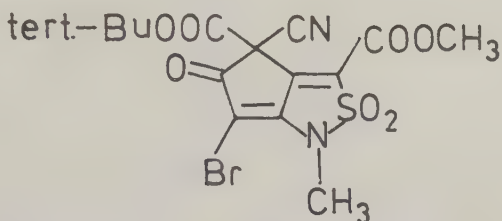
UV: 252, 346 nm

IR: 2965, 1775, 1730, 1665, 1630 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 4.08 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 3.7 (s, 3H)

MS: 404/406 (M^+)

117. 6-Brom-4-cyano-4,5-dihydro-3-methoxycarbonyl-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta [c]isothiazol-4-carbonsäure-tert.-butylester-2,2-dioxid (133)

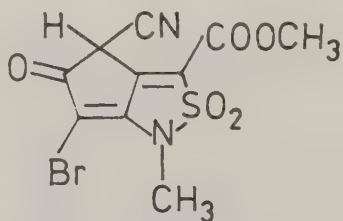


3.7 g (0,01 mol) 101 und 1.41 g (0,01 mol) Cyanessigsäure-tert.-butylester werden unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 0.4 g (0,01 mol) Natriumhydrid in 60 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die tiefrote Suspension wird nach 24 h zur Trockene eingedampft, in 70 ml Methanol aufgenommen und mit stark saurem Kationenaustauscher angesäuert. Dabei beginnt 133 auszufallen.

Beigegelbe Kristalle, Schmp. 180 °C (aus Methanol), Ausbeute 3.17 g (71%).

$C_{15}H_{15}N_2O_7SBr$	(447.256)
Ber.:	C 40.28 H 3.38 N 6.26 S 7.17 Br 17.87
Gef.:	C 40.17 H 3.51 N 6.22 S 7.24 Br 17.81
UV:	<u>255</u> , 356 nm
IR:	3000, 1765, 1735, 1675, 1630 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	4.07 (s, 3H); 3.67 (s, 3H); 1.53 (s, 9H)
MS:	446/448 (M^+)

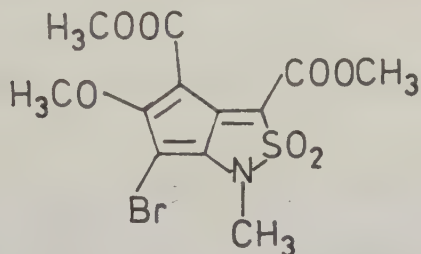
118. 6-Brom-4-cyano-4,5-dihydro-1-methyl-5-oxo-1H-cyclopenta [c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid
(134)



2.24 g (0,005 mol) 133 und 0.15 g p-Toluolsulfonsäure werden in 70 ml Benzol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Ende der Umsetzung läßt sich durch TLC erkennen. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 80 ml Ether auf und läßt noch 1 h bei Raumtemperatur rühren. Dabei fällt 134 aus. Beigegelbe Kristalle, Schmp. 181 °C (aus Ether), Ausbeute 1.0 g (58%).

$C_{10}H_7N_2O_5SBr$	(347.139)
Ber.:	C 34.60 H 2.03 N 8.07 S 9.24 Br 23.02
Gef.:	C 34.62 H 2.25 N 7.81 S 9.04 Br 22.72
UV:	210, 258, <u>322</u> nm
IR:	2925, 2280, 1730, 1670, 1625 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	4.6 (s, 1H, D_2O); 4.13 (s, 3H); 3.67 (s, 3H)
MS:	346/348 (M^+)

119. 6-Brom-5-methoxy-1-methyl-1H-cyclopenta [c]isothiazol-
3,4-dicarbonensäuredimethylester-2,2-dioxid (135)



0.76 g (0,002 mol) 131 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Man dampft zur Trockene ein und nimmt den Rückstand in Methanol auf. Dabei fällt 135 aus.
Orange Kristalle, Schmp. 188 °C (aus Methanol),
Ausbeute: 0.32 g (41%).

$C_{12}H_{12}NO_7SBr$

(394.192)

Ber.:

C 36.56 H 3.07 N 3.55 S 8.13 Br 20.27

Gef.:

C 36.65 H 3.07 N 3.68 S 8.13 Br 20.16

UV:

240, 304 nm

IR:

2950, 1720, 1700, 1655, 1610, 1540 cm^{-1}

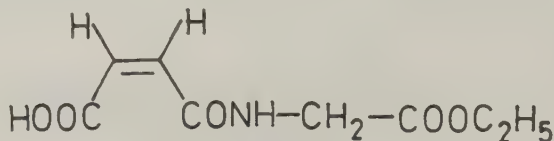
NMR ($CDCl_3$):

4.27 (s, 6H); 3.95 (s, 3H); 3.5 (s, 3H)

MS:

393/395 (M^+)

120. N-(Ethoxycarbonylmethyl)-maleinamsäure (136)



In einer auf -10°C gekühlten Lösung von 9.8 g (0,1 mol) Maleinsäureanhydrid in 250 ml Ether tropft man unter 10.4°C 0,1 mol) Glycinethylester. Dabei fällt 136 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 82°C (aus Methanol), Ausbeute 17.3 g (86%).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_5$

(201.178)

Ber.:

C 47.76 H 5.51 N 6.96

Gef.:

C 47.57 H 5.46 N 6.89

UV:

220 nm

IR:

3260, 3100, 2965, 1735, 1690, 1630, 1560 cm^{-1}

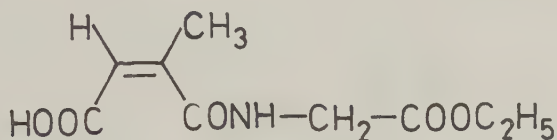
NMR (CDCl_3):

12.6 (s, 1H, D_2O); 8.53 (m, 1H, D_2O); 6.75 (d, 1H, $^3J = 14\text{ Hz}$); 6.45 (d, 1H, $^3J = 14\text{ Hz}$); 4.33 (q, 2H, $^3J = 7\text{ Hz}$); 4.22 (d, nach D_2O -Austausch s, 2H, $^3J = 6\text{ Hz}$); 1.33 (t, 3H, $^3J = 7\text{ Hz}$)

MS:

201 (M^+)

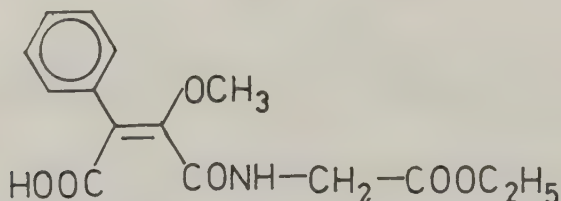
121. N-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-methylmaleinensäure (137)



Herstellung analog Vorschrift 120. aus 11.2 g (0,1 mol) Citraconsäureanhydrid und 10.4 g (0,01 mol) Glycinethylester.
 Farblose Kristalle, Schmp. 119 °C (aus Methanol),
 Ausbeute 18.3 g (85%).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$	(215.205)
Ber.:	C 50.23 H 6.09 N 6.51
Gef.:	C 50.20 H 6.07 N 6.43
UV:	222 nm
IR:	3290, 3100, 3000, 1750, 1700, 1640, 1540 cm^{-1}
NMR	12.5 (s, 1H, D_2O); 9.1 (m, 1H, D_2O); 6.6 (d, 1H, $^4J = 1$ Hz); 4.27 (q, 2H, $^3J = 7$ Hz); 4.1 (d, nach D_2O -Austausch s, 2H, $^3J = 6$ Hz); 2.13 (d, 3H, $^4J = 1$ Hz); 1.3 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz)
MS:	215 (M^+)

122. N-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-methoxy-2-phenylmaleinam-
säure (138)



Herstellung analog Vorschrift 120. aus 2.04 2-methoxy-3-phenylmaleinsäureanhydrid und 1.04 g (0,01 mol) Glycinethylester.
Farblose Kristalle, Schmp. 135 °C,
Ausbeute 2.21 g (72%).

C₁₅H₁₇N₁O₆

(307.302)

Ber.:

C 58.63 H 5.58 N 4.55

Gef.:

C 58.56 H 5.51 N 4.62

UV:

218, 266 nm

IR:

3230, 3070-2800, 1745, 1650, 1620, 1600,
1560 cm⁻¹

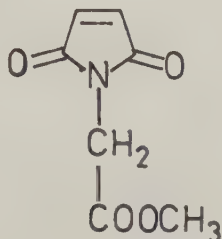
NMR (d₆-DMSO):

9.0 (s, 1H, D₂O); 8.0 (m, 1H, D₂O); 7.37
(s, 5H); 4.15 (q, 2H, ³J = 7 Hz); 3.95
(d, nach D₂O-Austausch s, 2H, ³J = 5 Hz);
3.63 (s, 3H); 1.22 (t, 3H, 7 Hz)

MS:

307 (M⁺)

123. (2,5-Dioxo-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäuremethylester (139)



Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 2.01 g (0,01 mol) 136 in 50 ml Methanol tropft man 1.2 g (0,01 mol) Thionylchlorid. Man läßt noch 24 h bei Raumtemperatur rühren, dampft zur Trockene ein und trennt das Reaktionsgemisch (139 und 140) über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 139: 0.75; Rf 140: 0.44;

Farbloses Öl, Ausbeute 0.17 g (10%).

$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$ (169.136)

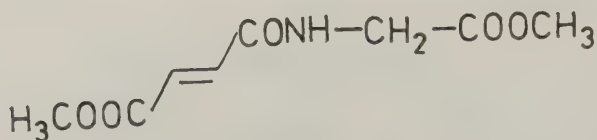
UV: 227 nm

IR: 3100, 3000, 2950, 1710, 1585 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 6.92 (s, 2H); 4.35 (s, 2H); 3.8 (s, 3H)

MS: 169 (M^+)

124. N-(Methoxycarbonylmethyl)-fumaramsäuremethylester (140)



140 entsteht bei der Herstellung von 139 aus 2.01 g (0,01 mol)

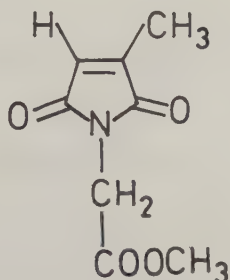
136 als zweites Produkt. Abtrennung siehe Vorschrift 123.

Farblose Kristalle, Schmp. 138 °C (aus Methanol),

Ausbeute 1.17 g (58%).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_5$	(201.178)
Ber.: —	C 47.76 H 5.51 N 6.96
Gef.:	C 47.78 H 5.45 N 7.06
UV:	226 nm
IR:	3365, 3070, 3010, 2960, 1730, 1670, 1640 cm^{-1}
NMR (CDCl_3):	8.01 (m, 1H, D_2O); 7.23 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz); 6.83 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz); 4.15 (d, nach D_2O -Austausch s, 2H, $^3J = 6$ Hz); 3.83 (s, 3H); 3.8 (s, 3H)
MS:	201 (M^+)

125. (2,5-Dioxo-3-methyl-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäuremethylester (141)



Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 2.15 g (0,01 mol) 137 in 50 ml Methanol tropft man 1.2 g (0,01 mol) Thionylchlorid. Man läßt noch 24 h bei Raumtemperatur rühren, dampft zur Trockene ein und reinigt 141 über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 141: 0.82;

Farbloses Öl, Ausbeute 1.15 g (63%).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4$ (183.163)

Ber.: C 52.46 H 4.95 N 7.65

Gef.: C 52.29 H 4.90 N 7.68

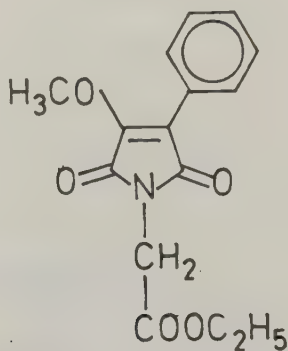
UV: 230 nm

IR: 3100, 2990, 2950, 1750, 1715, 1580 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 6.5 (d, 1H, $^4J = 1.5$ Hz); 4.32 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 2.13 (d, 3H, $^4J = 1.5$ Hz)

MS: 183 (M^+)

126. (3-Methoxy-2,5-dioxo-4-phenyl-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäure-ethylester (142)



3.07 g (0,01 mol) 138 werden mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Man dampft zur Trockene ein und versetzt den öligen Rückstand mit Methanol. 142 kristallisiert im Eisbad aus.

Gelbe Kristalle, Schmp. 51 °C (aus Methanol),
Ausbeute 2.69 g (93 %).

$C_{15}H_{15}NO_5$ (289.287)

Ber.: C 62.28 H 5.23 N 4.84

Gef.: C 62.67 H 5.29 N 4.93

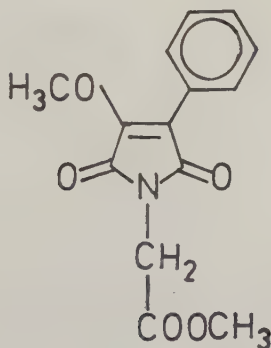
UV: 209 (sh), 234, 360 nm

IR: 2990, 1755, 1705, 1625 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.87 (m, 2H); 7.4 (m, 3H); 4.3 (s, 5H);
4.23 (q, 2H, $^3J = 7$ Hz); 1.3 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz)

MS: 289 (M^+)

127. (3-Methoxy-2,5-dioxo-4-phenyl-3-pyrrolin-1-yl)-essigsäuremethylester (143)



2.89 g (0,01 mol) 142 werden mit HCl-Gas/Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt.

Gelbe Kristalle, Schmp. 98 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.48 g (90%).

$C_{14}H_{13}NO_5$ (275.260)

Ber.: C 61.09 H 4.76 N 5.09

Gef.: C 61.03 H 4.81 N 5.24

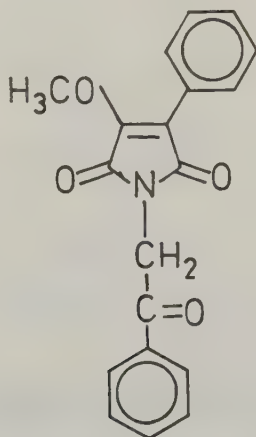
UV: 206 (sh), 235, 360 nm

IR: 2965, 1760, 1710, 1630 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.95 (m, 2H); 7.45 (m, 3H); 4.35 (s, 2H);
4.32 (s, 3H); 3.8 (s, 3H)

MS: 275 (M^+)

128. 3-Methoxy-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-4-phenyl-3-pyrrolidin-
2,5-dion (144)



2.04 g 2-Methoxy-3-phenylmaleinsäureanhydrid ⁵⁰⁾, 1.71 g Phenacylamin-hydrochlorid und 1.01 g (0,01 mol) Triethylamin werden 1 d bei Raumtemperatur in 50 ml Tetrahydrofuran gerührt. Man dampft zur Trockene ein und versetzt den Rückstand mit etherischer Diazomethanlösung. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Verbindung 144 fällt als Rohprodukt an und wird über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 144: 0.88;

Gelbe Kristalle, Schmp. 161 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.4 g (76%).

C₁₉H₁₅NO₄

(321.332)

Ber.:

C 71.02 H 4.71 N 4.36

Gef.:

C 70.58 H 4.75 N 4.38

UV:

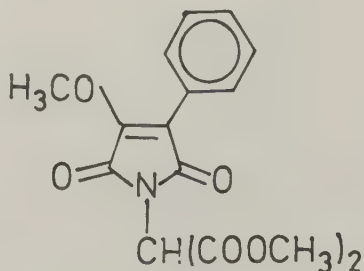
206, 235, 360 nm

IR:

2960, 2920, 1765, 1705, 1630, 1595 cm⁻¹

ber.: C 71.02 H 4.71 N 4.36
Gef.: C 70.58 H 4.75 N 4.38
UV: 206, 235, 360 nm
IR: 2960, 2920, 1765, 1705, 1630, 1595 cm^{-1}
NMR (CDCl_3): 8.2-7.3 (m, 10H); 5.03 (s, 2H); 4.33 (s, 3H)
MS: 321 (M^+)

129. (3-Methoxy-2,5-dioxo-4-phenyl-3-pyrrolin-1-yl)-
malonsäuredimethylester (145)



Herstellung siehe Vorschrift 129. aus 2.04 g 2-Methoxy-3-phenylmaleinsäureanhydrid ⁵⁰⁾, 1.83 g (0,01 mol) Aminomalonsäuredimethylester-hydrochlorid und 1.01 g (0,01 mol) Triethylamin. Reinigung von 145 erfolgt über eine Kieselgelsäule.

Elutionsmittel: LM 1; Rf 145: 0.88;

Gelbe Kristalle, Schmp. 98 °C (aus Methanol),

Ausbeute 2.76 g (83%).

C₁₆H₁₅NO₇ (333.296)

Ber.: C 57.66 H 4.54 N 4.20

Gef.: C 57.60 H 4.50 N 4.26

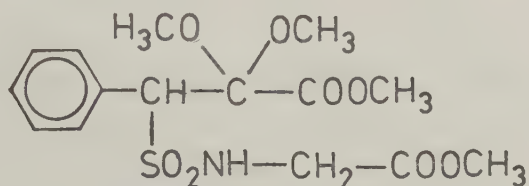
UV: 207 (sh), 233, 360 nm

IR: 2955, 1750, 1705, 1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 7.9 (m, 2H); 7.45 (m, 3H); 5.42 (s, 1H);
4.32 (s, 3H); 3.87 (s, 6H)

MS: 333 (M⁺)

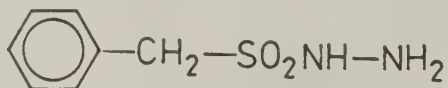
130. 2,2-Dimethoxy-3-[(N-methoxycarbonyl)-sulfamoyl]-3-phenyl-propansäuremethylester (146)



Zu einer Lösung von 0.650 g (0,002 mol) 74 tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.084 g (0,004 mol) Natrium in 10 ml Methanol. Man erhitzt kurze Zeit zum Sieden bis die Ausgangsverbindung umgesetzt ist (TLC-Kontrolle). Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, säuert mit stark saurem Kationen austauscher an und filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt, 146 kristallisiert im Eisbad. Farblose Kristalle, Schmp. 151 °C (aus Methanol), Ausbeute 0.29 g (39%).

$C_{15}H_{21}NO_8S$	(375.392)
Ber.:	C 47.99 H 5.64 N 3.73 S 8.54
Gef.:	C 47.87 H 5.67 N 3.81 S 8.57
UV:	220 nm
IR:	3390, 2940, 1750, 1685 cm^{-1}
NMR	8.3 (m, 1H, D_2O); 7.5 (m, 5H); 5.23
($CDCl_3/d_6$ -DMSO)	(s, 1H); 3.87 (d, nach D_2O -Austausch s, 2H, $^3J = 6$ Hz); 3.75 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.5 (s, 3H); 3.4 (s, 3H)
MS:	375 (M^+)

131. Phenylmethansulfonsäurehydrazid (147)



1.0 g (0,02 mol) Hydrazinhydrat werden in 20 ml Ethanol gelöst und auf -15°C gekühlt. Dazu gießt man eine heiße Lösung von 1.91 g (0,01 mol) Phenylmethansulfonsäurechlorid in 30 ml Ethanol. Dabei fällt 147 aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 131°C (aus Ethanol),

Ausbeute 1.4 g (75%)

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (186.229)

Ber.: C 45.14 H 5.41 N 15.04 S 17.22

Gef.: C 45.47 H 5.45 N 14.95 S 17.72

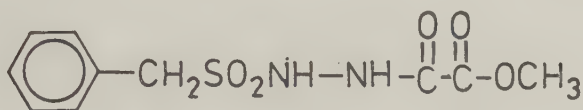
UV: 217 nm

IR: 3370, 3220, 3000, 2950, 1340, 1320,
1155 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7.92 (m, 1H, D_2O); 7.43 (s, 5H);
4.4 (s, 2H); 4.4 (m, 2H, D_2O)

MS: 186 (M^+)

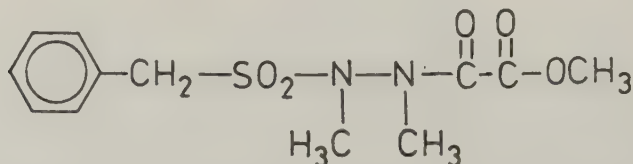
132. Methyl-N'-phenylmesyloxalatohydrazid (148)



Zu einer auf -15°C gekühlten Lösung von 1.86 g (0,01 mol) 147 und 1.01 g (0,01 mol) Triethylamin in 70 ml Tetrahydrofuran tropft man langsam unter Rühren 1.22 g (0,01 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid. Man läßt noch 1 d bei Raumtemperatur rühren und dampft zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt, das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat am Rotavapor eingeeengt. 148 kristallisiert nach Zugabe von Methanol. Farblose Kristalle, Schmp. 174°C (aus Methanol), Ausbeute 1.77 g (65%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	(272.275)
Ber.:	C 44.11 H 4.44 N 10.29 S 11.77
Gef.:	C 44.10 H 4.53 N 9.81 S 11.61
UV:	219 nm
IR:	3230, 3020, 2950, 1755, 1695 cm^{-1}
NMR (CDCl_3):	11.03 (m, 1H, D_2O); 9.67 (m, 1H, D_2O); 7.5 (m, 5H); 4.43 (s, 2H); 3.93 (s, 3H)
MS:	272 (M^+)

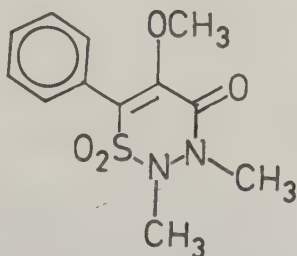
133. Methyl-N,N'-dimethyl-N'-phenylmesyl-oxalatohydrazid
(149)



1.36 g (0,005 mol) 148 werden mit Überschuß an etherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen und der ölige Rückstand mit Methanol versetzt. Dabei kristallisiert 149 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 129 °C (aus Methanol), Ausbeute 1.1 g (73%).

$C_{12}H_{16}N_2O_5S$	(300.329)
Ber.:	C 47.99 H 5.37 N 9.33 S 10.67
Gef.:	C 47.93 H 5.15 N 9.19 S 10.69
UV:	225 nm
IR:	2950, 1740, 1685 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	7.48 (s, 5H); 4.68 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.08 (s, 6H)
MS:	300 (M^+)

134. 5-Methoxy-2,3-dimethyl-6-phenyl-2H-1,2,3-thiadiazin-4(3H)-on-1,1-dioxid (150)



Zu einer Lösung von 1.5 g (0,005 mol) 149 in 70 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren portionsweise 0.20 g (0,005 mol) Natriumhydrid. Man erhitzt kurze Zeit zum Sieden und dampft zur Trockene ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und gegen Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wird verworfen. Anschließend säuert man die Etherphase an und schüttelt gegen Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Man dampft zur Trockene ein und nimmt den Rückstand in Methanol auf. 150 kristallisiert im Eisschrank.

Farblose Nadeln, Schmp. 106 °C (aus Methanol),
Ausbeute 0.94 g (67%).

$C_{12}H_{14}N_2O_4S$	(282.314)
Ber.:	C 51.05 H 5.00 N 9.92 S 11.36
Gef.:	C 50.93 H 5.16 N 9.95 S 11.29
UV:	219, <u>274</u> nm
IR:	2930, 1670, 1610, 1600 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.57 (s, 5H); 3.85 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.2 (s, 3H)
MS:	282 (M^+)

Literaturverzeichnis

1. M. Augustin und W. Müller, Z. Chem. 1, 18 (1985)
2. D. Koechel, J. Tarloff und G. Rankin, J. Med. Chem. 26, 85 (1985)
3. M. Augustin, W. Müller und H. Jeschkeit, Z. Chem. 4, 139 (1985)
4. C.S. Rooney, W.C. Randall, K.B. Streeter, C. Ziegler, E.J. Cragoe, H. Schwam, S.R. Michelson, H.W.R. Williams, E. Eichler, D.E. Duggen, E.H. Ulm und R.M. Noll, J. Med. Chem. 26, 700 (1983)
- 5a) W.D. Celmer und I.A. Solomons, J. Am. Chem. Soc. 77, 2861 (1955)
- b) K. Hagio und N. Yoneda, Bull. Chem. Soc. 47, 1484 (1974)
6. V. Lomitzky, Dissertation, Univ. München 1983
7. E.G. Howard, A. Kotch, R.V. Lindsey und R.E. Putnam, J. Am. Chem. Soc. 80, 3924 (1958)
8. B.M. Gupta, J. Chem. Soc. 119, 303 (1921)
9. H. Poschenrieder, unveröffentlicht
10. H.-D. Stachel, K.K. Harigel, H. Poschenrieder und H. Burgard, J. Heterocyclic Chem. 17, 1195 (1980)
11. R.H. Wiley und S.C. Slaymaker, J. Am. Chem. Soc. 80, 1385 (1958)
12. M. Sone, Y. Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda und G. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. 21, 1667 (1973)
13. H.J. Bestman und F. Seng, Angew. Chem. 74, 154 (1964)
14. W. Flitsch und S.R. Schindler, Synthesis, 1975, 685

15. M. Augustin, B. Schneider und M. Köhler, J. prakt. Chem. 321, 797 (1979)
16. A.I. Rutavicius und S.P. Jokubaityte, Zh. Org. Khim. 20, 2604 (1984)
17. G.S. Skinner und C.B. Miller, J. Am. Chem. Soc. 75, 977 (1953)
18. W. Kirmse, M. Kapp und R. Hager, Chem. Ber. 99, 2855 (1966)
19. R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 614 (1963)
20. C.D. Gutsche und D. Redmore, Advances in Alicyclic Chemistry, Supplement 1: Carbocyclic Ring Expansion Reactions, P. 63, Academic Press New York und London, 1968
21. K. Saigo, H. Kurihara, H. Miura, A. Hongu, N. Kubota, N. No-hira und M. Hasegawa, Synth. Commun. 14 , 787 (1984)
22. Ch. Koser-Gross, Dissertation, Univ. München 1985
23. M.K. Hargreaves, J.G. Pritchard und H.R. Dave, Chem. Rev. 70, 451 (1970)
24. R.A. Finnegan und W.H. Mueller, J. Pharm. Sci. 54, 1257 (1965)
25. A. Renner, I. Forgo, W. Hofmann und K. Ramsteiner, Helv. Chim. Acta 61, 1443 (1978)
26. H. Poschenrieder, Dissertation, Univ. München 1975
27. B. Wiesend, Dissertation, Univ. München 1984
28. H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, Arch. Pharm. (Weinheim), 318, 311 (1985)
29. E. Immerz-Winkler, Dissertation, Univ. München 1981
30. M. Husslein, geplante Dissertation
31. Ch. Kreiner, Dissertation, Univ. München 1976
32. H. Nishiyama, H. Nagase und K. Ohno, Tetrahedron Lett., 1980, 4671

33. S.F. Britcher, D.W. Cochran, B.T. Phillips, J.P. Springer, W.C. Lumma, J. Org. Chem. 48, 763 (1983)
34. C.S. Rooney, D.W. Cochran, C. Ziegler, E.J. Cragoe und H.W.R. Williams, J. Org. Chem. 49, 2212 (1984)
35. J.G. Lombardino, J. Org. Chem. 36, 1843 (1971)
36. W. Schaper, Synthesis, 1985, 861
37. V. Lomitzky, unveröffentlicht
38. G.W. Gokel und H.D. Durst, Synthesis, 1976, 168
- 38a) G. Drasch, Dissertation, Univ. München 1973
39. A.R. Doumaux und D.J. Trecker, J. Org. Chem. 35, 2121 (1970)
40. M.E. Thompson, J. Org. Chem. 49, 1700 (1984)
41. K. Richter, geplante Dissertation
42. M. Slopianka und A. Gossauer, Liebigs Ann. Chem., 1981, 2258 und dort zitierte Literatur
43. C. Shin, Y. Yonezawa, K. Unoki und J. Yoshimura, Bull. Chem. Soc. Jap. 52, 1657 (1979)
44. H. Feuer und J. Asunkis, J. Org. Chem. 27, 4684 (1962)
45. G.W. Anderson und F.M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. 82, 3359 (1960)
46. S. Gabriel und J. Colman, Chem. Ber. 33, 980 (1900)
47. K. Abe, S. Yamamoto und K. Matsui, J. Pharm. Soc. Jap. 76, 1058 (1956)
48. H. Zinnes, R.A. Comes, F.A. Zuleski, A.N. Caro und J. Shavel, J. Org. Chem. 30, 2241 (1965)
49. J.G. Lombardino, E.H. Wiseman und W.M. McLamore, J. Med. Chem. 14, 1171 (1971)
50. D.W. Knight und G. Pattendon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1979, 62

Lebenslauf

Eduard Eckl geboren am 25.10. 1957 in Rattenberg als drittes von vier Kindern des Maurers Peter Eckl und seiner Ehefrau Franziska, geb. Sterr.

Verheiratet seit Februar 86 mit der Apothekerin Michaela Eckl, geb. Danninger. Ein Sohn.

Schulbildung: September 1964 bis Juli 1968 Volksschule in Rattenberg

September 1968 bis Juni 1977 Math. nat. Gymnasium Viechtach

Reifeprüfung: Juni 1977

Wehrdienst: 1. 7. 1977 bis 16. 8. 1977 in München

Studium der Pharmazie: SS 1978 - WS 81/82 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktikantenzeit: 2. 5. 82 - 30. 11. 82, Widder-Apotheke München, Apotheker Walter Schulze

Pharm. Staatsexamen: 1. Abschnitt: März 1980

2. Abschnitt: April 1982

3. Abschnitt: Juli 1983

Approbation: September 1983

Promotion: Seit 1. 12. 1982 unter Anleitung von Prof. Dr. H.-D. Stachel

Seit August 1984 vollbesch. wiss. Hilfskraft

